

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Hochauflösende
Magnetresonanztomographie
entzündlicher Darmerkrankungen am
Kaninchenmodell**

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Tim Bleckmann
aus Solingen

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. PD Dr. Friedrich Knollmann
2. PD Dr. C. Stroszczynski
3. Prof. Dr. med. H.-J. Brambs

Datum der Promotion: 20. Juni 2003

Zusammenfassung

Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) bereiten in der Diagnostik durch das meist jüngere Patientenalter, die Tendenz zu Rezidiven im Erkrankungsverlauf, welche häufig den Einsatz diagnostischer Mittel erfordert, und die extraintestinalen Pathologien, die endoskopisch nicht zugänglich sind, Probleme. Durch die bisherigen etablierten Untersuchungsmethoden sind in diesen speziellen Fragestellungen CED nicht immer befriedigend darstellbar. Daher wäre die Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) als Diagnostikalternative von Vorteil.

Experimentell soll überprüft werden, wie valide die MRT den pathologischen Befund abbilden kann, ferner die Möglichkeiten einer rechnergestützten, nach festgelegten Algorithmen durchgeführten Auswertung.

An einem Kaninchenmodell werden durch Irritantienapplikation chronisch entzündliche Darmerkrankungen simuliert, die resezierten Darmabschnitte mit Wandpathologien im MRT durch eine Mikropule vermessen und in der Pathologie mikroskopisch untersucht. Am MRT werden die Darmschnitte durch einen konventionellen Editor und einen DICOM-Editor rechnergestützt semiautomatisch ausgewertet.

Die transmurale Darmwanddickenmessung zeigt eine gute Korrelation zwischen den maximalen Dickenmessungen der Pathologie und dem konventionellen Editor ($\rho = 0,850$) bzw. der Pathologie und dem DICOM-Editor ($r = 0,843$). In der Varianzanalyse der nach den Befunden "Normalbefund", "akute Entzündung" und "chronische Entzündung" aufgeschlüsselten maximalen Darmwanddickenbefunde können signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen "Normalbefund" und "chronische Entzündung" sowie "akute Entzündung" und "chronische Entzündung" festgestellt werden (jeweils $p < 0,01$). Dabei enthält die Gruppe der chronischen Entzündungen durchschnittlich die höchsten Darmwanddicken.

In einer Analyse der transmuralen Profile liegen die Maxima überwiegend in der dem Lumen zugewandten Seite.

Das Kaninchenmodell kann zur Simulation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen genutzt werden und ist ausreichend stabil. Höhere Auflösung, kürzere Meßzeiten sowie kostengünstigere MRTs und die Nutzung rechnergestützter Auswertung erweitern die Einsatzmöglichkeiten der bei Problemfällen in der Diagnostik der CED.

Abstract

Several problems exist in the diagnosis of chronic inflammatory bowel diseases (CIBD). Most patients are young, the diseases have a tendency to recur, which requires repeat diagnostic evaluation, and they may have extraintestinal pathologies, which can not be reached by endoscopy. The capabilities of magnetic resonance imaging (MRI) shall be tested by an experiment.

CIBD are simulated in a rabbit model by application of an irritating solution. The resected bowel walls with pathologies are measured by using a MRI micro coil system and examined by a pathologist. Bowel sections are evaluated by the conventional editor of the MRI scanner and semiautomatic by fixed algorithms with a DICOM-Editor.

The measurement of the bowel thickness shows a good correlation between the maximum thickness of the pathology and the maximum thickness of the conventional editor ($\rho = 0,850$), and , pathology and DICOM-editor ($r = 0,843$), respectively. In the analysis of variance the measured thickness differed significantly between "normal findings", "acute inflammation" and "chronic inflammation". It differed between the groups "normal findings" and "chronic inflammation" as well as between "acute inflammation" and "chronic inflammation" (each $p < 0.01$). On average, the group of chronic inflammation contains the highest bowel thickness.

In an analysis of the location of signal intensity maximum, the greatest signal was found on the luminal side of the bowel wall.

The rabbit model can be used to simulate chronic inflammatory bowel diseases. It is sufficiently reproducible. Higher resolution, shorter measurement periods and more cost-effective MRIs as well as semiautomatic computerized evaluation by fixed algorithms will increase the use of MRI in the case of chronic inflammatory bowel diseases.

Schlagwörter:

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, CED, Magnetresonanztomographie, MRT, Kaninchenmodell, Mikropule, DICOM

Keywords:

Chronic inflammatory bowel disease, CIBD, magnetic resonance imaging, MRI, rabbit model, micro coil, DICOM

Nur eine Idee hat die Kraft, sich soweit zu verbreiten.

Ludwig Mies van der Rohe

Maximae gratiae

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix, daß an der Charité Campus Virchow Klinikum, in der Strahlen- und Poliklinik, in der Radiologie diese Arbeit durchgeführt werden konnte.

Herrn Dr. med. F. D. Knollmann, für die Bereitstellung des Themas, sowie die medizinische Obhut.

Meinen Eltern und meiner Familie, die mich zu jeder Zeit unterstützt und an mich geglaubt hat.

Herrn Dr. rer. medic. Dipl.-Biol. Thore Dietrich für die Hilfe beim Durchsegeln der wissenschaftlichen Untiefen.

Jörn Herrler und Sandra Priepke für die Motivation in Durststrecken.

Der Betreuung durch die Mitarbeiterin des Institutes für Biometrie, Fr. Dr. Wegner.

Den medizinischen Mitarbeitern der Klinik für Strahlenheilkunde, Frau Foelz und Herrn Zolfagharieh.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	1
1.1.1	Einteilung und Ätiologie	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Krankheitsprogredienz.....	2
1.1.4	Lokalisation und makroskopische Morphologie	3
1.1.5	Mikroskopische Morphologie und Klassifikation	5
1.1.6	Klinische Klassifikationen	6
1.1.7	Diagnostik	7
1.2	Tierexperimentelle Modelle	11
1.3	Magnetresonanztomographie.....	12
1.3.1	Allgemeine Grundlagen	12
1.3.2	Technik der Mikrospulenmessung	25
1.3.3	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR)	27
1.3.4	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR).....	28
2.	Herleitung der Aufgabenstellung	30
3.	Material und Methodik	31
3.1	Anfertigung der in-vitro-Darmpräparate.....	31
3.1.1	Vorarbeiten am lebenden Kaninchen	31
3.1.2	Präparation des Dickdarmes	31
3.2	Messung am Magnetresonanztomographen	32
3.2.1	Vorbereitung	32
3.2.2	MRT-Meßapparatur	33
3.2.3	Meßsequenzen	36
3.2.4	Versuchsabbau	36
3.3	Histologische Aufarbeitung des Präparates	37
3.4	Auswertung	38
3.4.1	Mikroskopisch-histologische Auswertung des Präparates.....	38
3.4.2	Auswertung der MRT-Daten durch Numaris®-Editor	40
3.4.3	Auswertung der MRT-Daten durch DICOM-Editor OSIRIS®.....	41
3.5	Statistische Auswertung der Daten	44
3.5.1	Prüfung auf Normalverteilung	45
3.5.2	Korrelationsanalyse	45
3.5.3	Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test.....	45
3.6	Flußdiagramm des Versuchsablaufs (Übersicht).....	46

4.	Ergebnisbeschreibung.....	47
4.1	Darstellung des Bildmaterials	47
4.2	Stabilität des MRT-Meßverfahrens.....	48
4.3	Prüfung auf Normalverteilung.....	49
4.4	Korrelationsanalyse.....	51
4.4.1	Analyse Pathologie – konventionelle Auswertung (mehrere Befunde pro Tier)..	51
4.4.2	Analyse Pathologie – konventionelle Auswertung (maximaler Befund pro Tier)	53
4.4.3	Analyse Pathologie – DICOM-Auswertung (mehrere Befunde pro Tier)	54
4.4.4	Analyse Pathologie – DICOM-Auswertung (maximaler Befund pro Tier)	56
4.5	Boxplotdarstellung, Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test	57
4.5.1	Pathologie, Darmwandmaxima	57
4.5.2	Mikrospule, konventionelle Auswertung (Numaris [®]), Darmwandmaxima	58
4.5.3	Mikrospule, DICOM-Auswertung, Darmwandmaxima	59
4.5.4	Zugehöriger Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test	60
4.5.5	Pathologie, Darmwandminima	61
4.5.6	Mikrospule, konventionelle Auswertung (Numaris [®]), Darmwandminima	62
4.5.7	Mikrospule, DICOM-Auswertung, Darmwandminima	63
4.5.8	Zugehöriger Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test	63
4.6	Schichtdifferenzierung.....	64
4.7	Darmwand-Profilauswertung (DICOM).....	64
4.7.1	Gruppierte Häufigkeiten des SNR-Maximums	64
4.7.2	Differenzierung der Profilarten durch die MRT-Messung.....	65
4.8	Darmwand-Profilauswertung nach pathologischen Daten.....	69
5.	Diskussion	72
5.1	Stabilität des Meßverfahrens.....	72
5.2	Dickenmessung mit konventionellem Numaris [®] -Editor.....	72
5.3	Halbautomatische, algorithmische Auswertung mit DICOM-Editor	73
5.4	Darmwanddickenvergleich in Abhängigkeit vom histologischen Befund	74
5.5	Schichtdifferenzierung.....	75
5.6	Darmwand-Profilauswertung (DICOM).....	77
5.6.1	Gruppierte Häufigkeiten des SNR-Maximums	77
5.6.2	Differenzierung der Profilarten durch die MRT-Messung.....	77
5.7	Darmwand-Profilauswertung nach pathologischen Daten.....	78
5.8	Integration der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext.....	79
5.9	Ausblick.....	92
6.	Zusammenfassung	94

7. Literaturverzeichnis	98
-------------------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	A nalysis of V ariances, <i>Varianzanalyse</i>
B	Magnetisches Feld
CAI	C olitis activity index
CDAI	C rohn's d isease activity index, <i>Crohn-Aktivitätsindex</i> nach Best
CDEIS	C rohn's d isease e ndoscopic index of s everity
CED	chronisch entzündliche D armerkrankungen, <i>siehe auch CIBD, IBD</i>
CIBD	chronic inflammatory b owel d isease, <i>siehe CED, IBD</i>
CNR	contrast to noise ratio, <i>Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis</i>
CRP	C -Reaktives P rotein
CT	C omputertomographie
DE	D oppelecho (Doppelspinecho-Pulssequenz)
DICOM	D igital I maging C ommunication, <i>Standardformat für medizinischen Bildaustausch</i>
DTPA	D iethylentriamin p entaacetacid, <i>Diethylentriaminpentaessigsäure</i>
EDV	E lektronische D aten v erarbeitung
Fe ²⁺	F errum, <i>Eisen</i>
FFE	fast field echo
FLASH	F ast low angle s hot
FOV	field of view, <i>Ansichtsfeld</i>
Gd	G adolinium
Gd-DTPA	G adolinium-DTPA
GE	G radientenecho
Gy	G ray
HASTE	H alf-Fourier A cquisition Single S hot turbospinecho
HE	H ämalaun- E osin
HF	H ochfrequenz
IBD	inflammatory b owel d isease, <i>entzündliche Darmerkrankung</i>
IR	inversion recovery, <i>Inversionsrückkehr</i>
KM	K ontrastmittel
MHC	m ajor h istocompatibility c omplex, <i>Hauptgewebekompatibilitätskomplex</i>
MHz	M egahertz
MIP	M aximale I ntensitäts p rojektion
MOD	m agneto-optical- d isc
MPR	M ultiplanare R ekonstruktion
MRI/MRT	m agnetic r esonance i maging, <i>Magnetresonanztomographie</i>
OI	O xford index
PACS	P icture a rchiving and c ommunication S ystem; <i>System zur Archivierung, Bearbeitung und Übertragung medizinischer Bilder</i>
Pixel	p icture e lement, <i>Bildpunktelement</i>
RARE	rapid acquisition with relaxation enhancement
ROI	region of interest, <i>Untersuchungsregion</i>
s	S tandardabweichung
S	S ignal
SD	s tandard d eviation, <i>Standardabweichung</i>
SE	S pinecho
SGE	s poiled g radient e cho
SI	s imple index nach Harvey-Bradshaw
SI	S ignalintensität

SNR	s ignal to n oise r atio, <i>Signal-zu-Rausch-Verhältnis</i>
STD	S tandard d eviation, <i>Standardabweichung</i>
Sv	S ievert
T	T esla
T ₁	T ₁ -Relaxationszeit/longitudinale Relaxationszeit/ Spin-Gitter-Relaxationszeit
T ₂	T ₂ -Relaxationszeit/transversale Relaxationszeit/Spin-Spin-Relaxationszeit
TE	t ime to e cho, <i>Echozeit</i>
TNBS	2,4,6- T rinitro b enzensulfon s äure
TR	t ime to r epeat, <i>Repetitionszeit</i>
TSE	T urbospine e cho
VE	V irtuelle E ndoskopie
Voxel	v olume e lement, <i>Volumenelement</i>

1. Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

1.1.1 Einteilung und Ätiologie

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes autoimmunologischer Genese. Es werden Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und - aus der sich ergebenden Problematik der nicht immer eindeutig möglichen Differenzierung in der pathologischen Begutachtung zwischen den beiden Formen - die Colitis indeterminata³⁷ unterschieden.¹¹⁶

Über eine Morbus-Crohn-ähnliche Erkrankung des Dün- und Dickdarmes in Form einer regionalen Ileitis wurde 1913 erstmalig von Dalziel in Schottland berichtet. Aber erst 1932 wurde durch mehrere Veröffentlichungen von B. B. Crohn und L. Ginzburg der Begriff des Morbus Crohn geprägt.⁵⁵ Die Colitis ulcerosa wurde 1875 von Wilks und Moxon erstmals als eigenständige Krankheit beschrieben.²²

Als Ursache des Morbus Crohn werden autoaggressive Vorgänge angesehen, die durch eine multifaktorielle, vererbte Prädisposition mitbedingt werden. Die Konkordanzraten liegen bei 37 % für monozygote und bei 7 % für dizygote Zwillinge. Besonders Genloci der Chromosomen 3, 7, 12 und 16 sind eng mit dem Morbus Crohn verbunden.^{2, 90, 91} Orale Kontrazeptiva, Zigarettenkonsum, gehärtete Fette und raffinierte Kohlenhydrate erhöhen das Erkrankungsrisiko.¹² Auch für die Colitis ulcerosa wird eine genetische Prädisposition angegeben, die Konkordanzraten liegen jedoch mit 10 % für monozygote und 3 % für dizygote Zwillinge niedriger als bei Morbus Crohn.⁹⁰

Die Problematik der nicht immer eindeutig klassifizierbaren Darmerkrankung ergibt sich aus der Beobachtung, daß unter dem Verdacht einer Colitis ulcerosa proktokolektomierte Patienten in 1 – 7 % der Fälle nach unterschiedlichen Latenzzeiten eine Diagnoserevision zum Morbus Crohn erfahren. Ein Wechsel der Diagnose vom Morbus Crohn zur Colitis ulcerosa hingegen ist weitaus seltener.^{7, 53, 76} Andere Autoren geben eine Diagnosewechselquote von 10 % an.⁷⁹ Außerdem sind 10 – 20 % der Fälle nicht klassifizierbar, da sie keine eindeutigen Befunde ausprägen oder sich das mikroskopische Bild überlagert.^{106, 18} Diese werden als Colitis indeterminata bezeichnet.^{31, 79, 92, 99} Tendenziell zeigt sich bei Patienten mit zunächst diagnostizierter Colitis indeterminata eher die Ausprägung eines Morbus Crohn.¹¹⁶

1.1.2 Epidemiologie

Die Erkrankungsinzidenz in Nordamerika und Nordeuropa beträgt für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa allgemein 2-8/100 000 Erkrankungen pro Jahr mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20.-40. Lebensjahr.³⁸ H.-M. Klein et al. und andere Autoren geben eine seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts ansteigende Inzidenz mit 5-7/100 000 sowie eine zweigipfelige Altershäufigkeit mit einem Maximum zwischen dem 15.-30. sowie nach dem 50. Lebensjahr an.^{46, 8} In der nationalen Morbus-Crohn-Gemeinschaftsstudie an 112 Patienten waren 38 % der Patienten jünger als 25 Jahre.⁸ Morbus Crohn ist die häufigste entzündliche Darmerkrankung des Dünndarms in Nordamerika.⁴⁶ Für Japan hingegen werden für Morbus Crohn geringere Inzidenzen (1,2) und Prävalenzen (13,5) angegeben. Ferner fehlt der Häufigkeitsgipfel im höheren Lebensalter. Die höchste Prävalenz besteht in der Altersgruppe der 20-29 Jahre alten Patienten.¹¹⁷

Bei der statistischen Untersuchung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in der Region Kopenhagen von 1962 bis 1987 fanden Langholz et al. anhand von 1161 betroffenen Colitis ulcerosa-Patienten einen Patientenaltersmedian von 33 (♂) bzw. 34 (♀) Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Es ließ sich für die Jahre 1980 – 1987 eine Inzidenz von 9,2/100 000 Einwohner bestimmen. Die Gesamtprävalenz (1987) betrug 161/100 000. In der Patientenaltersstruktur fand sich ähnlich wie bei Klein et al. ein erster Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, sowie ein zweiter Gipfel nach dem 70. Lebensjahr.⁵³ Bei den 373 Patienten mit Morbus Crohn fand die gleiche Arbeitsgruppe im gleichen Untersuchungszeitraum in der gleichen Region eine Versechsfachung der Erkrankungsinzidenz im Vergleich von 1962 und 1987. Der Patientenaltersmedian betrug 32,5 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Für den Zeitraum 1979 – 1987 ließ sich eine Inzidenz von 4,1/100 000 bestimmen. Die Gesamtprävalenz (1987) betrug 54/100 000. Die höchste Inzidenz fand sich dabei in der Gruppe der 15-24 Jahre alten Patienten.⁷⁶

1.1.3 Krankheitsprogredienz

Der Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist mit der Tendenz zu Rezidiven behaftet. Morbus Crohn-Patienten erleiden zu 30 % nach einem Jahr und zu 40 % nach zwei Jahren ein Rezidiv. Munkholm et al. stellten durch Kohortenanalyse von 373 Morbus Crohn-Patienten fest, daß, unabhängig vom Jahr seit der Erstdiagnose, die Wahrscheinlichkeit eines Patienten mit einer derzeit aktiven

Erkrankung, auch im nächsten Jahr einen aktiven Krankheitsstatus zu haben, 70-80 % beträgt. Umgekehrt kann ein Patient in Remission zu ca. 80 % erwarten, im nächsten Jahr ebenfalls keinen Krankheitsrückfall zu erleiden.⁷⁵ Bei Colitis ulcerosa fanden Langholz et al. ähnliche Ergebnisse: anhand der Daten einer Kohortenstudie von 1161 Patienten mit Colitis ulcerosa stellten sie fest, daß die Wahrscheinlichkeit eines Patienten, in einem Jahr mit Krankheitsremission auch im nächsten Jahr ohne Schub zu bleiben, ca. 80 % beträgt. Sie steigt sogar noch mit zunehmendem Abstand vom Erstdiagnosejahr auf 90 %. Für einen Patienten, der in einem Jahr einen aktiven Erkrankungsstatus hatte, beträgt die Wahrscheinlichkeit, auch im nächsten Jahr einen Schub zu erleiden, ca. 70 %. Weiterhin stellten sie fest, daß Patienten, die initial eine hohe Krankheitsaktivität haben und dann eine medizinische Behandlung erfahren, ohne daß eine Kolektomie notwendig war, häufig daraufhin eine lange Remissionsperiode haben.⁵² Andere Quellen weisen darauf hin, daß Erkrankte mit Colitis ulcerosa, die zu 85 % einen chronisch-rezidivierenden Verlauf hat, nur zu 5 – 10 % ohne Rückfall bleiben. Bei 10 % besteht ein chronisch-kontinuierlicher, bei 5 % sogar ein akut-fulminanter Verlauf.³⁸ Kersjes et al. untersuchten im Verlauf 39 Patienten durch 131 radiologische Magen-Darmpassagen und 44 Kontrasteinläufe über einen Zeitraum zwischen 1 und 18 Jahren. In nur 30,3 % der Fälle fanden sie einen stationären Befund, in 69,7 % ein Befundfortschreiten. Diese Befundvergrößerung erfolgte in 44,4 % nach distal, in 38,9 % nach proximal und in 16,7 % in beide Richtungen.⁴⁴

Trotz dieser Tendenz zu Rezidiven und Progredienz hat die Mehrzahl der Morbus Crohn-Patienten unter optimaler Therapie eine normale Lebenserwartung. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa hängt die Lebenserwartung in erster Linie vom Befallsmuster des Darms (siehe 1.1.4) ab: Während Erkrankte mit einer isolierten Proktosigmoiditis eine gute Prognose mit normaler Lebenserwartung haben, liegt die 10-Jahresmortalitätsrate für Patienten mit Pankolitis zwischen 5 – 10%.³⁸

1.1.4 Lokalisation und makroskopische Morphologie

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unterscheiden sich sowohl bezüglich des Befalls der Darmabschnitte als auch in den histologischen Charakteristika.

Morbus Crohn befällt den Darm abschnittsweise und überspringt einzelne Segmente (Skip-Läsion). Es ist ein Befall der Mundhöhle und sogar des Gallenwegssystems möglich. Am häufigsten sind sowohl Dünn- und Dickdarm zusammen betroffen (55 %/50 %), seltener der Dünndarm (30 %/30 %) oder Dickdarm (15 %/20 %) allein.

Weitere Befallstypen der Darmwand sind sehr selten (Darmwand des Gastroduodenums 2 %, Oral/Ösophagus 2 %, Darmwand im Perianalbereich < 2 %).¹¹⁶,⁸ Das Ileum ist mit 66 % der am häufigsten betroffene Darmabschnitt.⁷⁶ Entzündlich verändert ist der gesamte Darmwandquerschnitt in Form einer transmuralen, fleckförmigen Entzündung mit tiefen Fissuren, Darmwandverdickungen, Fibrose, Strikturen und Granulomen oder Microgranulomen⁹², wodurch auch extraintestinale, nicht die Darmwand selbst betreffende, regionale Komplikationen in Form von Fisteln (40 – 50 % der Patienten mit Morbus Crohn haben interne Fisteln; diese am häufigsten im Analbereich), die sogar in einen Lobärbronchus erreichen können²⁸ sowie anorektale Abszesse, die ca. 25 % aller Morbus-Crohn-Patienten im jahrelangen Verlauf ihrer Krankheit erleiden¹¹⁵, und Darmperforationen entstehen können. Zusätzlich finden sich Fernkomplikationen wie Hautbefall als Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Augenbeteiligung (Uveitis, Episkleritis), Lebererkrankungen, z. B. primär sklerosierende Cholangitis und besonders häufig Gelenkbeteiligung (20 %) in Form von Arthritis und ankylosierender Spondylitis.³⁸ Makroskopisch findet sich eine chronisch-granulomatöse Entzündung und ein Pflastersteinrelief, das durch die sich neben aphthoiden Ulcerationen hervorwölbende gesunde Schleimhaut entsteht. Das Spätstadium ist durch Narben, Fisteln, Pseudopolypen, Granulome und eine Mucosaatrophie gekennzeichnet.^{46, 106} Als Spätkomplikationen treten Amyloidose und das colorektale Carcinom auf, das Carcinom jedoch seltener als bei der Colitis ulcerosa.³⁸

Charakteristisch für die Colitis ulcerosa ist ihr kontinuierlicher Befall, der sich im allgemeinen auf die Darmwandmucosa und -submucosa beschränkt. Betroffen ist zu fast 100 % allein der Dickdarm, davon in 40 % nur in Form einer Proktitis, in 40 % eine solitäre linksseitige Colitis und in 20 % eine Pancolitis. In selteneren Fällen (bis zu 10 %³⁷) findet sich ein Befall des Dick- und Dünndarms in Form einer „Backwash-Ileitis“ sowie sehr selten allein des Perianalbereichs.^{116, 53} Das Befallsmuster entwickelt sich von distal nach proximal. Makroskopisch stehen oberflächliche Entzündung, Ulcerationen⁹², Fibrosierung und Pseudopolypenbildung, die durch neben normaler Mucosa bestehenden hyperplastischem und granulierendem Gewebe, das dann polypoid imponiert, entsteht. Später steht eine Schleimhautabflachung im Vordergrund.^{37, 106} Die Komplikationen treten in Form des toxischen Megacolon, der Amyloidose und colorektaler Neoplasien auf. Das Carcinomrisiko korreliert hierbei mit dem Ausmaß der Colonbeteiligung und der Erkrankungsdauer.³⁸

1.1.5 Mikroskopische Morphologie und Klassifikation

Auch mikroskopisch gibt es Unterschiede neben der allgemeinen Reaktion wie irregulärer Drüsenarchitektur, Paneth-Zell-Metaplasie, sowie Entzündungsreaktion in Form von Plasmazellen, Lymphocyten, Makrophagen, Mastzellen und Granulocyten.

Beim Morbus Crohn stehen die Epitheloidzellgranulome im Vordergrund (40 % der Erkrankten) sowie eine Hyperplasie der zugehörigen Lymphknoten (70 %). Es liegen Lymphocyten, eosinophile Granulocyten und Histiocyten, sowie ein histiocytäres, perikryptitisches Infiltrat in Form eines diskontinuierlichen Befalls oder submucosale Ausbreitung⁹⁹ vor.

Die Colitis ulcerosa zeigt häufig Kryptenarchitekturstörungen mit Abszessen, die aus Granulocyten und Detritus in der Kryptenlichtung entstehen³⁸, Epithelatylien und ein villöses Schleimhautoberflächenmuster.⁹⁹

Besonders effektiv in der Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind - nach einer von Seldenrijk durchgeführten geblendeten Diskriminationsstudie an 40 Patienten - die An- oder Abwesenheit eines Histiocytenüberschusses im Entzündungsinfiltrat, der Zustand der Schleimhautoberfläche und die An- oder Abwesenheit von Epitheloidgranulomen.⁹⁸ Tanaka et al. fanden durch eine geblendete multiple, logistische Regressionsanalyse von insgesamt 431 Patienten mit mehreren entnommenen Dickdarmbiopsien als sehr charakteristisch für Morbus Crohn - in Abgrenzung zur Colitis ulcerosa - segmentale Kryptenarchitekturabnormalitäten und Mucindepletion, Mucinpreservation an aktiven Stellen und fokale, chronische Entzündungszeichen ohne Kryptenatrophy. Die Bestimmung der Kriterien erfolgte an einem Gesamtkollektiv von 299 Japanern und wurde auf Tauglichkeit an 132 Canadianern getestet. In der Tauglichkeitsprüfung ergaben sich für eine wahrscheinlich vorliegende Morbus-Crohn-Erkrankung eine Sensitivität von 94 % (bei einer Spezifität von über 97 %) und für Colitis ulcerosa eine Sensitivität von 89 % (bei einer Spezifität von mehr als 97 %).¹⁰⁷ Da in dieser Studie zur Diversifikation eine relativ komplizierte Berechnungsformel mit Logarithmen erstellt wurde, versuchten Tanaka et al., diese etwas zu simplifizieren. Die neue Klassifikation wurde auf Basis der älteren Studie unter Beibehaltung der erfaßten mikroskopisch-histologischen Kriterien erstellt, die Berechnungsalgorithmen aber durch Vergabe von Additoren und Multiplikatoren vereinfacht. Es ergab sich für eine wahrscheinlich vorliegende Morbus-Crohn-Erkrankung eine Sensitivität von 95,7 % (bei einer Spezifität von 93,6 %) und für Colitis ulcerosa eine Sensitivität von 92 % (bei einer Spezifität von mehr als 98,3 %).¹⁰⁸

1.1.6 Klinische Klassifikationen

Klinisch wurden für die Colitis ulcerosa und den Morbus Crohn verschiedene Klassifikationsindizes etabliert, in die jeweils verschiedene klinisch-subjektive, klinisch-objektive, endoskopische und radiologische Befunde einfließen können.

Für den Morbus Crohn ist der CDAI (Crohn's disease activity index) nach Best⁸ - entwickelt durch multiple Regressionsanalyse während einer nationalen Morbus-Crohn-Gemeinschaftsstudie an 112 Patienten Anfang der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts - am geläufigsten, aber es existieren ferner die Indizes Harvey-Bradshaw Simple Index (SI), Oxford Index (OI), severity index nach Goebell und van-Hees-Index.^{61, 31} In den CDAI fließen über einen Wochenzeitraum erhobene, zum Teil subjektive Patientenbefunde wie Stuhlfrequenz, abdominelle Schmerzen, Allgemeinbefinden und Körpertemperatur, extraintestinale Morbus-Crohn-Manifestationen (z. B. Iritis, Uveitis, Erythema nodosum), abdominelle Resistenz und die eventuell notwendige symptomatische Durchfallbehandlung sowie die objektiven Parameter Patientenhämatokrit und -gewicht ein.⁷⁹

Bei der Colitis ulcerosa wird zumeist der Aktivitätsindex nach Truelove oder die Klassifikation nach dem Colitis Activity Index (CAI) eingesetzt. In der Klassifikation nach Truelove werden Stuhlfrequenz, Körpertemperatur, Krankheitsgefühl, Pulsfrequenz, Blutsenkungsgeschwindigkeit und eine eventuell bestehende Anämie oder Hypoproteinämie berücksichtigt und die erhobenen Befunde drei Krankheitsschweregraden zugeordnet.¹ Bei dem CAI wird die Stuhlfrequenz, ein eventuell vorhandener rektaler Blutabgang, die morphologische Schleimhautbeschaffenheit und die Krankheitsaktivitätsbeurteilung durch den Arzt erfaßt.⁷⁹

Der CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity) wurde durch Multiregressionsanalyse von Coloskopien an 75 Patienten entwickelt und bezüglich seiner Tauglichkeit an 113 Coloskopien validiert. In den Index selbst gehen Anzahl der oberflächlichen und tiefen Ulcerationen, die Länge des allgemein vom Morbus Crohn befallenen Darmes und die Länge der Ulcera in cm sowie die detektierten Stenosen ein. Die Klassifizierung erfolgte in den fünf Darmabschnitten Ileum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens/Sigmoid und Rectum.⁶⁸

Um die Kohärenz einzelner Beurteilungsscores zu untersuchen, wurde von Shivananda et al. an 50 Patienten - bezüglich Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colitis

indeterminata - die Aussagekraft der Einteilung nach klinischer Diagnose, definierten Kriterien nach Lennard-Jones, Kriterien nach der Organisation Mondiale de Gastroenterologie (O. M. G. E.) und nach histologischer Schnittbetrachtung ausgewertet. In die Kriterien der O. M. G. E. fließen dabei klinische (Patientenalter, Erkrankungsdauer, Familienanamnese, Krankheitsanamnese, Schmerzsymptomatik, Stuhlbefund und Komplikationen), radiologische (Befundausbreitung, Befundlokalisation und Einzelbefunde wie Stenosen, Fisteln, etc.) und endoskopische (makroskopische und bioptische Ergebnisse) Aspekte zur Bewertung ein.¹⁸ Im Kappa-Test zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen klinischer Diagnose, Diagnose nach Lennard-Jones und Diagnose nach O. M. G. E. ($p < 0,001$), aber keine signifikante Übereinstimmung mit der Histologie und allen klinischen Scores ($p > 0,05$).⁹⁹

1.1.7 Diagnostik

In erster Linie kommen bei der Diagnostik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen endoskopische und bildgebende Verfahren zum Einsatz.

Die Verfahren werden in diesem Kapitel nur kurz vorgestellt und im Kapitel 5 (Diskussion) genauer beschrieben sowie Vor- und Nachteile beleuchtet.

Endoskopische Verfahren

Endoskopisch eignen sich die Rekto-/Sigmoidoskopie, die Coloskopie und Oesophago-Gastro-Duodenoskopie. Damit läßt sich das Colon sowie im Fall des Morbus Crohn durch die Oesophago-Gastro-Duodenoskopie der obere Gastrointestinaltrakt untersuchen. Ferner besteht die Möglichkeit der Biopsie für die mikroskopisch-histologische Diagnostik, die zur pathologischen Klassifikation benötigt wird.

Mit speziellen endoskopischen Verfahren, beispielsweise durch invasive, chirurgische Endoskopie (IOE) oder mit sehr langen, flexiblen Sonden-Endoskopen, z. B. Push-Endoskopie, ist es möglich, das Jejunum und das proximale Ileum zu inspizieren. Die Endoskopie ist jedoch keine völlig komplikationsfreie Untersuchungstechnik und erfordert auch eine Vorbereitung des Patienten.

Durch eine schluckbare Videokapsel (z. B. M2A-imaging capsule)^{73, 30, 113} ist es möglich, eine komplette, wenn auch passive Magen-Darm-Passage darzustellen. Das Verfahren zeigt jedoch nur intraluminale Veränderungen an, ist in seiner Passage durch den Untersucher nahezu nicht zu beeinflussen, z. B. hinsichtlich der Darmdistension, und nicht zur Biopsieentnahme fähig. Bei höhergradigen Stenosen besteht die Gefahr des

Passagestopps der Kapsel vor der Engstelle, was eine chirurgische Entfernung erforderlich macht. Ferner ist die Auswertung sehr zeitaufwendig, da der Befund zum Teil nur auf genau einem aufgezeichneten Bild sichtbar ist.

Radiologisch-bildgebende Verfahren

Bildgebend besteht die Untersuchungsmöglichkeit mittels Sonographie, Magendurchleuchtung in Hypotonie, Darmdarstellung durch Enteroklyse nach Sellink (mit einer Modifikation nach Herlinger) oder einfache Gastrografin-Kontrastmittelpassage, Colonkontrasteinlauf, Computertomographie (CT) – auch als Pneumocolon-CT – und Magnetresonanztomographie (MRT, MRI), sowie besondere diagnostische Verfahren wie Leucocytszintigraphie mit ¹¹¹Indium-Tropolonate oder ^{99m}Techinetium-Hexamethyl-Propyleneamineoxim (HMPAO)¹¹⁵.

Sonographie

Die Sonographie ist ein preiswertes diagnostisches Verfahren, das eine Darstellung des Darmes erlaubt. Es können Aussagen zur intramuralen Ausdehnung und zum Befallsmuster des Krankheitsprozesses erhoben werden sowie Fisteln, Abszesse, Stenosen und Konglomerattumore gesucht werden. Eine Quantifizierung und Objektivierung der Befunde ist nur bedingt möglich, da die Sonographie stark untersucherabhängig ist. Es ist häufig keine exakte Aussage über die Längenausdehnung der Befunde möglich und eine Verlaufsbeurteilung gestaltet sich oft diffizil. Außerdem sind retroperitoneale Veränderungen kaum nachweisbar. Die Untersuchungsbedingungen sind auch durch Meteorismus häufig eingeschränkt, da eine Luftüberlagerung des Bildes erfolgt.⁸⁷ Auch Stuhlverunreinigungen reduzieren die Bildqualität. Weiterhin problematisch ist die geringe Größe der Darmwandstrukturen, da eine normale Darmwand eine Dicke von lediglich 3-4 mm hat. Die Stuhl und Gasfüllung des Lumens distendiert den Darm unterschiedlich, so daß eine Kompression mit dem Sonographieschallkopf erfolgen muß, deren Druckapplikation untersucherabhängig und damit nicht standardisierbar ist. Oft ist auch nur die anteriore Darmwand sichtbar, während die posteriore durch die luminale Gasfüllung überlagert wird.¹⁴ Unter optimalen Bedingungen und unter Verwendung eines höherfrequenten 5 MHz-Sonographieschallkopfes lassen sich transmural von intra- nach extraluminal fünf Schichten unterschiedlicher Echogenität darstellen: die erste, echoreiche Schicht, die dem Mucosaeintrittsreflex entspricht, dann eine echoarme Schicht, die die Mucosa

selbst darstellt, dann eine echoreiche, die Submucosa repräsentierende Schicht, darauf eine echoarme Schicht, die der Muscularis propria entspricht, und als fünfte und letzte Schicht, eine echoreiche Schicht, die den Austrittsreflex an der Serosa/Subserosa darstellt. Bei entzündlichen Veränderungen stellt sich die Darmwand verdickt und echoärmer sowie, mit zunehmender Entzündung die Schichtungsdifferenzierung verlierend, homogen-verwaschen dar. Problematisch ist die geringere Gewebepenetrationstiefe des Signals der höherfrequenten Schallköpfe, so daß in der Routine der Abdominalsonographie meist lediglich ein 3,5 MHz-Schallkopf eingesetzt wird.⁵⁶

Konventionelle Radiologie

Magendurchleuchtung, fraktionierte Magen-Darm-Passage, Colon-Kontrasteinlauf und Darmenteroctyose nach Sellink bzw. Herlinger sind konventionelle Röntgenverfahren zur Darstellung des Gastrointestinaltraktes. Im allgemeinen werden sie mit einem positiven und negativen Kontrastmittel in Doppelkontrasttechnik (Bariumsulfatbrei und Kohlendioxidgas bei der Magendurchleuchtung, Methylcellulose bei der Enteroclyse) oder in Einfachkontrasttechnik mit einem wasserlöslichen, iodhaltigen Kontrastmittel (z. B. Gastrogratin[®]) angefertigt.

Während bei der fraktionierten Magen-Darm-Passage der Weg des oral aufgenommenen Röntgenkontrastmittels (z. B. 600 – 800 ml 70 %iger Bariumsulfatbrei) - unter im Intervall durchgeführter radiologischer Durchleuchtung auf dem Kipptisch - durch den Darm verfolgt und teilweise durch Lagerung des Patienten und Bauchkompression fragliche Darmsegmente freiprojiziert werden, erfolgt bei der Enteroklyse, meist nach Sellink bzw. Herlinger durchgeführt, zunächst eine transnasale oder -orale Katheterapplikation bis zur Flexura duodenalis sinistra (Treitz'sches Band). Danach wird die Katheterspitzenlage durch Durchleuchtung auf dem Kipptisch kontrolliert. Dann wird durch den Katheter ein positives Röntgenkontrastmittel (z. B. 400 – 500 ml 50 % Bariumsulfatbrei) und ein Distensionsmittel (z. B. 1100 – 1200 ml Methylcellulose) appliziert. Auch bei der Enteroklyse werden durch Lagerung des Patienten und Bauchkompression fragliche Darmsegmente freiprojiziert und protokolliert.¹⁰⁹ Die Enteroklyse bzw. die fraktionierte Magen-Darm-Passage sind die Standardverfahren für die Dünndarmdiagnostik. Sie sind mit relativ einfachen Mitteln durchführbar und in fast allen radiologischen Einrichtungen verfügbar. Nachteilig ist die

Strahlenexposition der bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zumeist jüngeren Patienten.

Computertomographie

Mehrere Arbeitsgruppen versuchten die Computertomographie, ein für den Patienten wenig belastendes und damit gut toleriertes Untersuchungsverfahren, in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen einzusetzen. Es erlaubt die Bestimmung der Darmwanddicke der befallenen Abschnitte, den Nachweis extraintestinaler Veränderungen, Perforationen und Fisteln. Es können mäßige und hochgradige Stenosen detektiert und die Ebene der Obstruktion festgestellt werden. Allerdings entgehen geringere Stenosen dem Nachweis. Auf der Basis der Computertomographie-Daten sind Rekonstruktionsverfahren in Form von multiplanarer Rekonstruktion (MPR), gezielter maximaler Intensitätsprojektion (MIP-Projektion) sowie virtueller Endoskopie (VE) möglich, die die diagnostische Arbeit erleichtern können.

Das CT steht in sehr vielen radiologischen Einrichtungen flächendeckend zur Verfügung. Von Nachteil ist wie bei den konventionellen Verfahren die erhöhte Strahlenexposition und die häufig durchgeführte i.v.-Applikation iodhaltiger Kontrastmittel, die Unverträglichkeiten im Sinne einer allergischen Reaktion provozieren können.

Magnetresonanztomographie

Vor dem Hintergrund der Schwierigkeiten, die sich in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei den oben genannten Verfahren ergeben, wurde die Magnetresonanztomographie für den Einsatz bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weiterentwickelt. Neben dem Befallsmuster und der Ausbreitung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung erlaubt der Grad des Kontrastmittelenhancements Rückschlüsse auf den Entzündungsschweregrad. Außerdem ist es wie bei der Computertomographie möglich, Rekonstruktionen durch Projektionen und 3-D-Berechnungen anzufertigen.

Weiterhin von Bedeutung ist die labormedizinischen Diagnostik. Neben der Bestimmung allgemeiner Parameter wie der Leucocyten Gesamtzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, Blutsenkungsgeschwindigkeit und CRP besteht die Möglichkeit des fakultativen autologen Antikörpernachweises, z. B. ANCA (antineutrophiler cytoplasmatischer

Antikörper) oder BPI-ANCA (bactericidal/permeability increasing protein). Dabei gelingt der Antikörpernachweis tendenziell häufiger bei Colitis ulcerosa (ANCA-positiv sind 60-80 %, davon $\frac{1}{3}$ BPI-ANCA)³⁸, als bei Morbus Crohn, wo in 10 % der Fälle BPI-ANCA nachgewiesen werden können.³⁸

1.2 Tierexperimentelle Modelle

Zur experimentellen Untersuchung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden mehrere Modelle entwickelt. Nach Feller et al. und Reimann et al. existieren tierexperimentelle Modelle durch intrainestinaler Verabreichung exogener Agentien, z. B. Chemikalien, Immunstimulantien, Antigene wie Peptidoglykane oder bakterielle Infektionskeime (z. B. mit *Chlamydia trachomatis*). Ferner gibt es Modelle auf genetischer Basis mittels spontanen Erkrankungen, transgener Expression sowie Knock-out-Modelle; außerdem adoptiver CD₄⁺-T-Zell-Transfer bei Mäusen.^{26, 84} Mögliche Chemikalien und Irritantien sind Essigsäure, Ethanol, Trinitrobenzensulfonsäure (TNBS), Indometacin und Dextransulfat. Schwierigkeiten bei der Steuerung und Reproduktion des Entzündungsbefundes wurden beschrieben. Nach C. O. Elson et al. hat ein Klistier aus TNBS und Ethanol eine definierte Wirkung auf die angeborene Immunität des Darms, die aus Makrophagen, Neutrophilen, Natürlichen Killer-Zellen, Mastzellen und Komplementfaktoren besteht, sowie auf die unspezifische Entzündung - beeinflusst durch Cytokine, Eicosanoide, Phagocyten und mesenchymale Zellen - und die Wundheilung. Für Auswirkungen auf die genetische Komponente und die spezifische Immunität der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ergeben sich mögliche Anhaltspunkte. Die im Kaninchenmodell mögliche reproduzierbare Pathologie wird mit akuter Entzündung, verbunden mit basaler Kryptitis oder chronischer Entzündung sowie gelegentlich auftretenden Granulomen beschrieben. Es besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen oder fokalen Ausbreitung.²⁴ Somit werden mehrere Aspekte der gestörten Immunität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen abgedeckt. Außerdem stellt es ein relativ preisgünstiges Modell dar. Im Vergleich mit Ratten wird dem Kaninchen auch eine pharmakologisch größere Nähe zum menschlichen Darm zugeschrieben.³ Es bleibt die Problematik der Reproduzierung der Entzündung, da selbst innerhalb einer Spezies Effektunterschiede existieren.²⁴ Auch Anthony et al. beschrieben durch TNBS/Ethanol-Lösungs-Einläufe beim Kaninchen ein großes Spektrum der bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftretenden

Befunden wie Architekturstörungen, Kryptenabszesse, Mucinablagerung, Entzündungszellinfiltrate, Riesenzellen, Granulome, Ulcera, Pseudopolypen, Fissuren, Ödeme und Hyperplasien. Weiterhin wurden letale Experimentverläufe beschrieben, die mit einer Erhöhung der TNBS-Konzentration anstiegen und entweder aus toxischer Dilatation oder Perforation mit fäkaler Peritonitis resultierten.³

1.3 Magnetresonanztomographie

1.3.1 Allgemeine Grundlagen

Grundlegende Forschungsarbeiten für die Magnetresonanztomographie wurden Ende der 30er und Anfang der 40er Jahre des 20. Jahrhunderts durch Rabi (1938), Purcell und Torrey (1946) sowie Bloch und Hansen (1946) geleistet. In den 70ern des 20. Jahrhunderts gelang zunächst im Tierexperiment die Erstellung der ersten MRT-Bilder. Lauterbur erstellte 1974 erstmals ein MR-Tomogramm einer Maus. Dabei wurden magnetische Gradientenfelder zur Ortskodierung (siehe unten) eingesetzt.

Später hielt die MRT-Untersuchung Einzug in die Patientendiagnostik. Damadian stellte fest, daß sich die magnetischen Relaxationszeiten von maligne verändertem Gewebe von den Relaxationszeiten des gesunden Gewebes unterscheiden.²⁰ 1978 wurde von Mansfield erstmalig ein menschlicher Thorax in vivo abgebildet.^{39, 42, 105}

MRT-Untersuchungen sind möglich, wenn die im Gewebe enthaltenen Atomkerne einen Eigendrehimpuls (*Kernspin*) \vec{I} besitzen. Dies ist bei Atomkernen mit einer unpaaren Nucleonenzahl der Fall. Aus dem Kernspin resultiert ein *magnetisches Moment* $\vec{\mu}$. Zwischen den beiden Größen Kernspin und magnetischem Moment existiert die Beziehung $\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{I}$. Dabei ist γ eine Proportionalitätskonstante, die als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet wird und für jeden Atomkern charakteristisch ist. Für ^1H mit der Spinquantenzahl $I=1/2$ beträgt sie $26,752 \text{ rad} \cdot \text{T}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Das positiv geladene Wasserstoffatom, das Proton, besitzt die Nucleonenzahl 1, kommt im menschlichen Körper nahezu ubiquitär vor und besitzt außerdem das größte Drehmoment. Daher sind die Protonenmessungen die bedeutendsten in der medizinischen Magnetresonanztomographie. In klinischen oder experimentellen Studien werden weiterhin $^{13}\text{Kohlenstoff}$, $^{14}\text{Stickstoff}$, $^{19}\text{Fluor}$, $^{23}\text{Natrium}$ und $^{31}\text{Phosphor}$ eingesetzt.

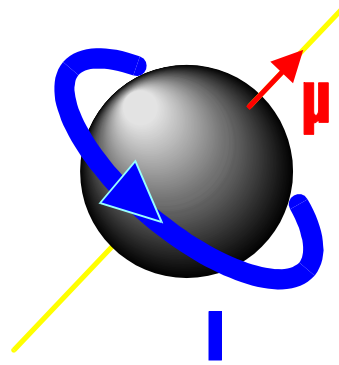


Abbildung 1: Kernspin und magnetisches Moment, klassisches Modell: Das Proton rotiert mit dem Kernspin I (blau) um eine Achse (gelb). Es resultiert das magnetische Moment μ (rot).

Die Rotationsachsen der Protonen liegen jedoch unausgerichtet vor. Legt man ein externes Magnetfeld B_0 an, so richten sich die Spins parallel bzw. antiparallel zu dem äußeren Magnetfeld B_0 aus, indem sie um die Feldlinien des Magnetfeldes rotieren. Diese Bewegung nennt man Präzessionsbewegung. Durch quantenmechanische Postulate kann diese Präzessionsbewegung in einem Energieniveau nur mit der bestimmten Frequenz ω_0 , Larmorfrequenz oder Resonanzfrequenz genannt, erfolgen. Die Larmor-Frequenz ist dabei proportional zur Stärke des externen Magnetfeldes B_0 , daher gilt die Beziehung $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$.

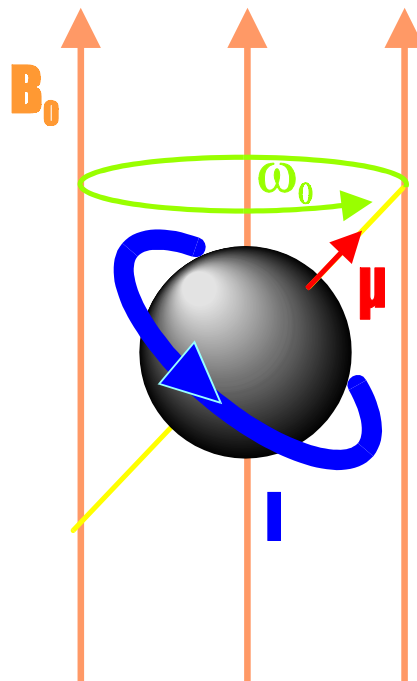


Abbildung 2: Kernspin bei externem Magnetfeld B_0 , klassisches Modell: Wird der Kernspin einem externen Magnetfeld B_0 (orange Feldlinien) ausgesetzt, so rotiert er um die Feldlinien des externen Magnetfeldes; er präzediert. Die Präzessionsbewegung ist dabei nur mit der Larmor-Frequenz ω_0 möglich.

Quantenmechanisch sind nur bestimmte Präzessionsbewegungen erlaubt. Im thermischen Gleichgewicht entscheidet dabei die Boltzmann-Statistik darüber, welche Orientierung eingenommen wird: je niedriger die Energie $E_{mag} = \gamma \cdot \hbar \cdot B_0$ eines Spinzustandes ist, desto größer ist die Besetzungszahl des Niveaus. So kann die Präzessionsbewegung einmal parallel zum magnetischen Feld B_0 , als auch antiparallel erfolgen. Dabei hat der Zustand in paralleler Orientierung ein niedrigeres Energieniveau und ist damit etwas häufiger besetzt als der antiparallele. Beide Orientierungen stehen im Gleichgewichtszustand.

Für einen „makroskopischen“ Körper, der aus unzähligen Protonen mit Spins besteht, baut sich durch die häufigere Besetzung der parallelen Präzession ein magnetisches Moment \vec{M} auf, dessen Betrag mit folgender Gleichung beschrieben wird:

$$M_0 = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N (\mu_z)_i = \frac{N}{V} \cdot \frac{I(I+1)\gamma^2 \hbar^2 B_0}{3kT}$$

M_0 : Gleichgewichtsmagnetfeld (Betrag); V : Körpervolumen, N : Gesamtzahl der magnetischen Momente im Körper, T : absolute Temperatur, k : Boltzmann-Konstante.

Der Quotient $\rho = \frac{N}{V}$ wird dabei als Spindichte bezeichnet.

Aus der Gleichung wird ersichtlich, daß die Magnetfeldmessung im Anwendungsbereich an humanen Untersuchungsobjekten nur durch Änderung der magnetischen Induktion B_0 veränderbar ist, da Veränderungen der Spindichte und der Temperatur hier enge Grenzen gesetzt sind. Die optimale Magnetfeldstärke für die Qualität von MRT-Messungen liegt nach einer Auswertung verschiedener Studien zwischen 1,5 – 2 T.³⁴ Die Eindringtiefe nimmt jedoch mit wachsender Feldstärke ab. Außerdem verschlechtert sich bei höheren Feldstärken über 1,5 T die Bildschärfe durch die verstärkt auftretende chemische Verschiebung („chemical shift“), die durch minimal verschiedene Resonanzfrequenzen der unterschiedlichen, vermessenen Moleküle entsteht,¹⁰³ sowie durch die zusätzlich an den Materialgrenzflächen entstehenden Suszeptibilitätsartefakte bzw. Grenzflächenartefakte.^{83, 11}

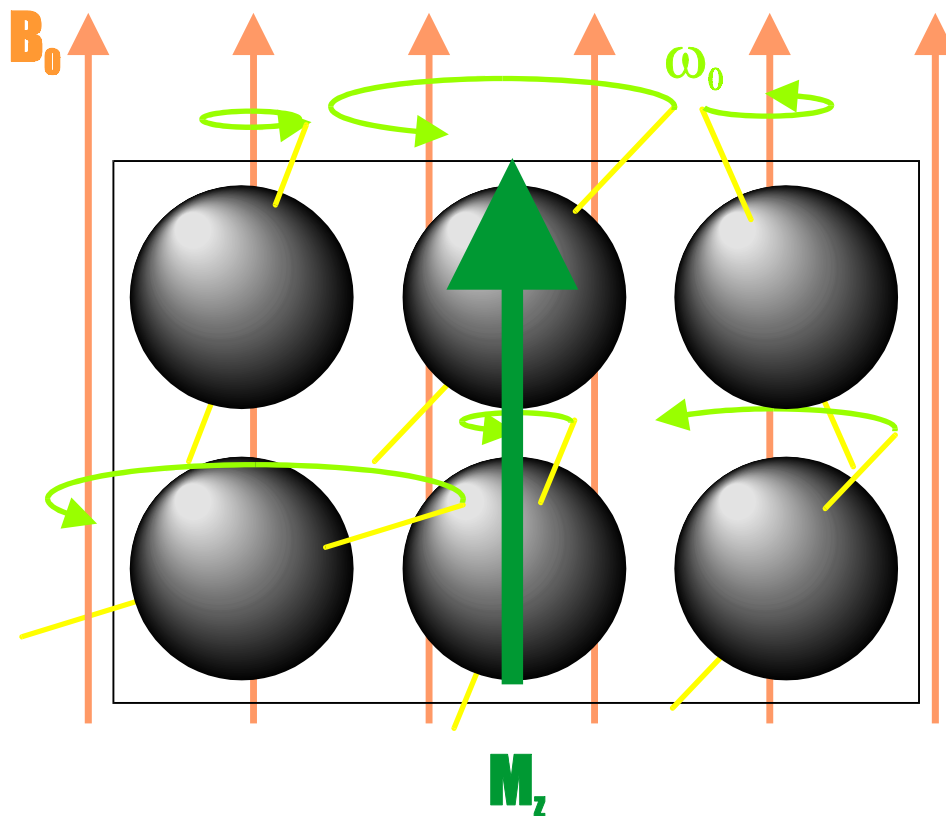


Abbildung 3: Darstellung eines Makrokörpers, der Protonen enthält, klassisches Modell: An den Makrokörper wird ein externes Magnetfeld B_0 (orange) in z-Richtung angelegt. Die einzelnen Protonen präzedieren unterschiedlich, aber nur in den durch die Quantenphysik zulässigen Orientierungen. Insgesamt resultiert ein Gesamtmagnetfeld M_z für den Makrokörper. (Aus Übersichtsgründen wird ab jetzt auf die Darstellung von Kernspin und magnetischem Moment des Protons verzichtet.)

Das Gleichgewicht der Orientierungen kann durch die Einwirkung eines zweiten, senkrecht zum äußeren Magnetfeld wirkenden, hochfrequenten elektromagnetischen Wechselfeldes gestört werden, wenn die Frequenz ω_{HF} der Larmor-Frequenz ω_0 (Resonanzfrequenz) entspricht. Durch die Wirkung des zusätzlichen Hochfrequenzmagnetfeldes (90°-Impuls) der Gradientenspulen nehmen die Protonen Energie auf und die energetisch höheren Orientierungen werden häufiger besetzt. Dies bewirkt eine Veränderung des Magnetfeldes \vec{M} . Da das Magnetfeld \vec{M} aus mehreren Einzelfeldern der Protonen - für die quantenmechanisch nicht alle Orientierungen zugelassen sind - besteht, kann es in der Summe jede Ausrichtung einnehmen und diese auch verändern.

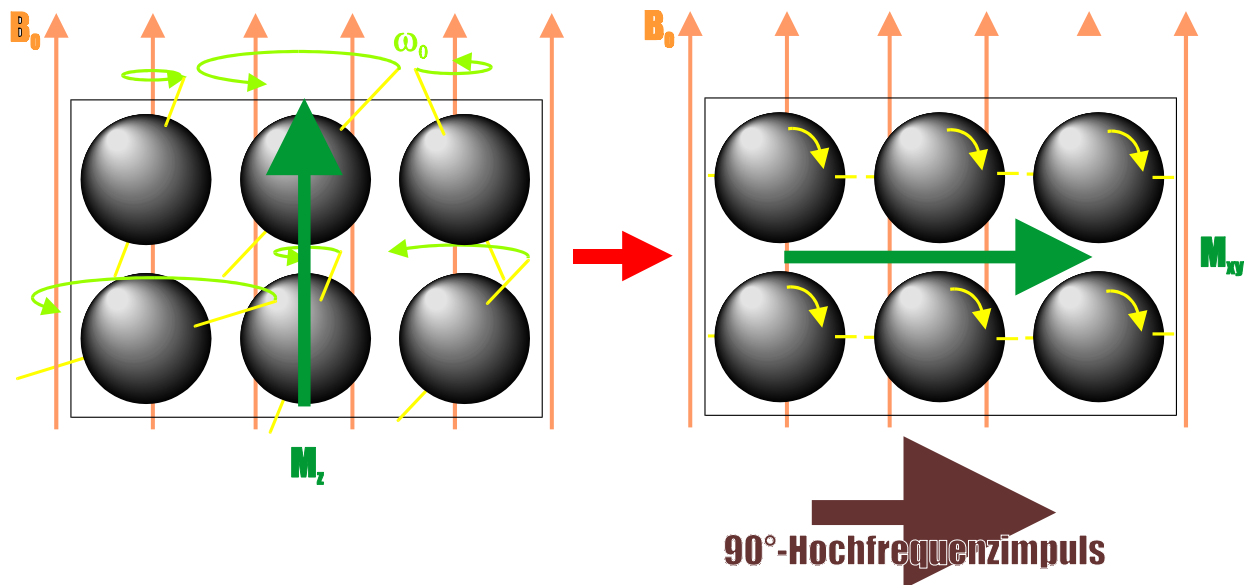


Abbildung 4: Darstellung eines Makrokörpers, der angeregt wird, klassisches Modell: Auf den Makrokörper wirkt ein 90° -Hochfrequenzimpuls der Gradientenspulen in xy -Ebene (braun). Dadurch richtet sich die Protonenpräzession in xy -Ebene aus (gelbe Pfeile und Achsen). Es resultiert ein Gesamtmagnetfeld des Makrokörpers in xy -Richtung (grün).

Die aufgenommene Energie kann abgegeben werden, wenn das Hochfrequenzmagnetfeld (90° -Impuls) nicht mehr vorhanden ist. Der Vorgang wird als Relaxation bezeichnet und kann mit einer Empfangsspule als Signal in Form einer gedämpften Schwingung, die als *freier Induktionszerfall* (free induction decay, FID) bezeichnet wird, aufgenommen werden. Dies ist aber nur möglich, wenn eine Verbindung der Protonen mit ihrer Umgebung oder untereinander vorhanden ist. Die Stärke der Verbindung der Kernmomente an die Umgebung wird T_1 -Relaxation (Synonyme: Spin-Gitter-Relaxation, longitudinale Relaxation) genannt. Sie ist abhängig von der Stärke des konstanten externen Magnetfeldes B_0 und von der absoluten Temperatur. Bei der Relaxation richtet sich die Spinpräzession wieder in Richtung des externen Dauermagnetfeldes B_0 aus und die Protonen geben die vorher durch die Anregung aufgenommene Energie an die Umgebung in Form von thermischer Energie ab. Daher wechselt die Orientierung des resultierenden Gesamtmagnetfeldes des Makrokörpers aus der xy -Ebene zurück in die z -Ebene und die Längsmagnetisierung M_z baut sich wieder auf. Dabei ist die T_1 -Längsrelaxationszeit die Zeitdauer, in der die Längsmagnetisierung M_z nach einem 90° -Impuls wieder auf 63 % des Gleichgewichtswertes M_0 angestiegen ist.

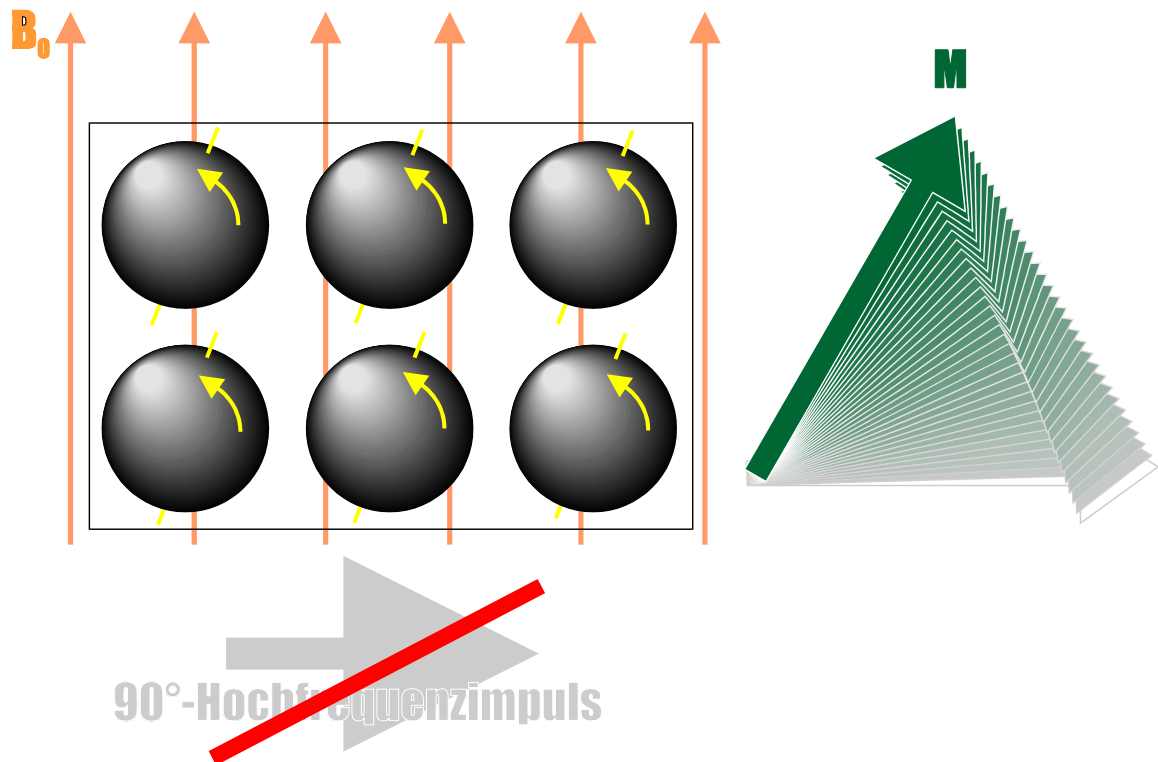


Abbildung 5: Entstehung der T_1 -Relaxation, klassisches Modell: Nach Abschaltung des 90° -Hochfrequenzimpuls richtet sich die Spinpräzession (gelbe Pfeile und Achsen) wieder in Richtung des externen Dauermagnetfeldes B_0 (orange) aus. Durch diese Relaxation wechselt die Orientierung des resultierenden Gesamtmagnetfeldes (grün) des Makrokörpers aus der xy-Ebene zurück in die z-Ebene.

Die T_1 -Relaxationszeit hängt (unter anderem) von folgenden Parametern ab⁸³:

- Typ des Atomkerns
- Resonanz-/Lamor-Frequenz (ist abhängig von der Feldstärke)
- Temperatur
- Mikroviskosität
- Anwesenheit großer Moleküle
- Anwesenheit paramagnetische Ionen

Die Verbindung der Kernmomente untereinander wird als T_2 -Relaxation (Synonyme: Spin-Spin-Relaxation, transversale Relaxation) bezeichnet. Die T_2 -Relaxation entsteht durch den Verlust der Phasenkohärenz. Unter Einfluß des 90° -Hochfrequenzimpulses präzedieren die Kernspins synchron in Phasenkohärenz. Fehlt dieser äußere Impuls, so laufen einige Spins voraus, andere hinterher. Die Spins tauschen untereinander Energie aus, da sie von weiteren Spins benachbart sind und sich gegenseitig beeinflussen, geben aber keine Energie an die Umgebung ab. Der resultierende Gesamtvektor des Magnetfeldes der transversalen Magnetisierung wird dadurch kleiner, bis er völlig verschwindet, da die Spins komplett dephasiert sind. Die T_2 -Querrelaxationszeit ist die

Zeitdauer, in der die Quermagnetisierung M_{xy} auf 37 % ihres ursprünglichen Wertes abgefallen ist.

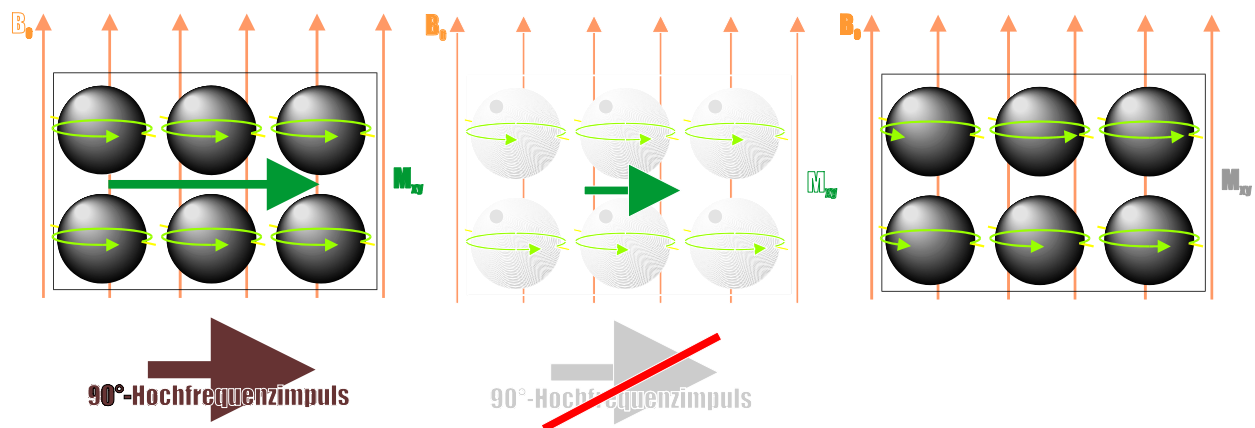


Abbildung 6: Entstehung der T_2 -Relaxation, klassisches Modell: Zunächst präzedieren die Spins durch den 90° -Hochfrequenzimpuls (braun) in Phasenkohärenz (hellgrün) und es entsteht eine transversale Magnetisierung (dunkelgrün) (*links*). Wirkt dieser nicht mehr ein, tauschen sie untereinander Energie aus. Die Präzessionsbewegung dephasiert (*Mitte*) und der transversale Gesamtmagnetisierungsvektor verringert sich, bis er völlig verschwunden ist (*rechts*).

Die T_2 -Relaxationszeit hängt (unter anderem) von folgenden Parametern ab⁸³:

- Statisches Magnetfeld
- Temperatur
- Mikroviskosität
- Anwesenheit großer Moleküle
- Anwesenheit paramagnetische Ionen

Da in der vorliegenden Arbeit keine T_2 -gewichteten Sequenzen eingesetzt wurden, wird auf die Technik der T_2 -Messung nicht weiter eingegangen.

Die Signalintensität hängt sowohl von der Protonendichte als auch von den T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten ab. Je mehr Protonen relaxieren, desto größer ist das Signal. Die Eigenschaften der Protonen in den einzelnen Geweben unterscheiden sich hierbei: Protonen, die Bestandteil solider Strukturen wie Knochen oder Makromoleküle sind, zeichnen sich durch eine sehr kurze T_2 -Relaxationszeit bei langer T_1 -Relaxationszeit aus.¹¹⁴

Insgesamt wird die Signalintensität durch folgende Faktoren beeinflusst⁸³:

- Protonendichte
- Protonenrelaxationszeit der Spin-Gitter-Relaxation (T_1)
- Protonenrelaxationszeit der Spin-Spin-Relaxation (T_2)
- Flüssigkeitsströmung
- Diffusion

Um ein MRT-Bild zu erhalten, muß eine Protonenschicht vielfach hintereinander angeregt und vermessen werden. Die Zeit zwischen den aufeinanderfolgenden Anregungen durch einen 90° -Hochfrequenzimpuls in der gleichen Schicht wird als *Repetitionszeit* (TR) bezeichnet. Da sich die Protonen bezüglich ihrer T_1 -Relaxationszeit in den Geweben unterscheiden, hat die Zeitdauer des Repetitionszeitintervalls Einfluß auf das Bild. Gewebe mit langer Relaxationszeit besitzen noch länger eine Längsmagnetisierung, die bei einer Repetition wieder als Ausgangsposition zur Verfügung steht und auf die ein folgender 90° -Hochfrequenzimpuls aufbauen kann, als Gewebe mit kurzer Relaxationszeit.

Daraus ergeben sich zwei Konsequenzen:

Die Wahl einer kurzen TR (unter 600 ms) führt zu einer starken T_1 -Wichtung des MRT-Bildes, während eine lange TR eine geringe T_1 -Wichtung im Bild induziert. Auf den MRT-Aufnahmen erscheinen Gewebe mit kurzer T_1 -Zeit hell und Gewebe mit langer T_1 -Zeit dunkel.

Bei sehr kurzen Repetitionszeiten stellt sich eine *Signalsättigung* ein, da die präzedierenden Spins bei sehr kurzen Repetitionszeiten nicht genügend Zeit haben, vollständig in die Richtung der Längsmagnetisierung zurückzukehren. Der Magnetfeldvektor liegt dann am Ende der Relaxationszeit nicht mehr nur in der z-Ebene. Bei einer erneuten Anregung steht deshalb weniger Signal zur Verfügung. Diesen Vorgang nennt man Sättigung. Um der Sättigung zu begegnen, benutzt man als Hochfrequenzsignal ein Signal mit reduziertem *Pulswinkel* („flip angle“). Das bedeutet, daß die Spins nicht mehr auf 90° ausgelenkt werden, sondern in einen geringeren Winkel. Damit erreicht der Magnetisierungsvektor am Anfang nicht mehr vollständig die xy-Ebene. Da das Signal nur in der xy-Ebene detektiert werden kann⁸³, ist das Signal damit geringer, in den nächsten Anregungen steht in z-Richtung aber wieder ein ausreichender Magnetisierungsvektor zur Verfügung. Allgemein gilt, daß der Pulswinkel

um so kleiner gewählt werden muß, je kürzer die Repetitionszeit ist. Dies erfordert schnelle Messungen.

Eine weitere Meßsequenzgröße ist die Echozeit (TE). Es ist die Zeitspanne, die zwischen der Anregung und der Messung des Signals verstreicht. Da ihre Veränderung überwiegend Auswirkungen auf die T_2 -gewichteten Aufnahmen hat, die in der vorliegenden Arbeit nicht eingesetzt wurden, wird auf eine genauere Beschreibung verzichtet.

In der medizinischen Magnetresonanztomographie werden gepulste, orthogonal wirkende Hochfrequenzfelder eingesetzt, die von einer senkrecht zum Dauermagnetfeld stehenden Sendespule ausgesendet werden, nur eine sehr kurze Zeit einwirken (meist im Millisekundenbereich) und die Kernspins anregen. Nach der Anregung kann das zeitlich periodische Signal mit der Frequenz ω_0 beobachtet werden, der sogenannte *freie Induktionszerfall (FID)*. Dies geschieht mit Empfangsspulen, die wie die Sendespulen senkrecht zum Dauermagnetfeld stehen.

Entscheidend für die Bildentstehung sind zum einen die intrinsischen (gewebsspezifischen) Meßparameter wie Protonendichte (ρ bzw. n_H), die longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_1), die transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit (T_2) sowie der Flow der Protonen im Gewebe (v). Zum anderen extrinsische Parameter wie Repetitionszeit (TR), die Echozeit (TE), die Inversionszeit (TI), die Zahl der Mitteilungen (n), die Pixelgröße (a^2) und die Schichtdicke (d).⁶

Unterschiedliche pathologische Prozesse verändern die Relaxationszeiten. Ein Ödem z. B. verlängert sowohl die T_1 - als auch die T_2 -Relaxationszeit, während bei einer akuten Blutung die T_1 -Relaxationszeit abnimmt, während die T_2 -Relaxationszeit zunimmt.⁶

In dieser Arbeit wurde eine Spin-Echo-Sequenz eingesetzt. Sie besteht aus einem 90° -Hochfrequenzanregungspuls, der die Magnetisierung des Untersuchungsobjektes in die transversale Ebene auslenkt. Direkt nach diesem Impuls beginnt jedoch schon die Dephasierung der Spins in der xy-Ebene. Deshalb folgt darauf ein 180° -Inversionspuls. Dadurch werden die Spins invertiert und damit die Magnetisierung in der xy-Ebene rephasiert. Die Messung des Signals (Spinecho) erfolgt im Moment der exakten Rephasierung der Spins.

Für die Signalintensität einer Spin-Echo-Sequenz gilt:

$$SI = n_H \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}} \cdot (1 - e^{-\frac{TE}{T_2}})$$

SI: Signalintensität; n_H : Dichte der Protonenspins; T_1 : longitudinale Relaxations-Zeit; T_2 : transversale Relaxations-Zeit.

Aus dieser Gleichung ergeben sich drei Möglichkeiten, den Kontrast zu verändern:

1. Protonen oder Hydrogenmoleküle werden ersetzt.
2. Substanzen, die die T_1 -Relaxationszeit beeinflussen, entweder direkt (z. B. Öl) oder indirekt, indem sie die T_1 -Eigenschaften von Wassermolekülen verändern (z. B. paramagnetische Chelate).
3. Substanzen, die die T_2 -Relaxationszeit verändern, indem sie das lokale Magnetfeld stören (z. B. superparamagnetische Partikel).²¹

Der Vorteil der Spin-Echo-Sequenzen besteht in der maximalen Stärke des empfangenen Signals sowie der Möglichkeit, Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes auszugleichen. Von Nachteil sind die lange Meßdauer, die bei einem avitalen Untersuchungsobjekt aber nicht ins Gewicht fällt.

Für eine Bildrekonstruktion ist die Information nötig, wo das jeweilige - mit der Empfangsspule detektierte - Antwortsignal entstanden ist.

Diese Ortsinformation wird durch zusätzliche Magnetfelder entlang der drei Raumrichtungen, den sogenannten Gradientenfeldern erhoben. Im Vergleich zum Hauptfeld sind diese Gradientenfelder sehr klein. Die Überlagerung mit den Gradientenfeldern führt dazu, daß das gesamte, auf ein Volumenelement (Voxel) wirkende Magnetfeld im Untersuchungsobjekt nicht überall gleich ist.

Zunächst wird das statische externe Magnetfeld des Magnetresonanztomographen in z-Richtung inhomogenisiert. Am Gantryausgang des Tomographen (Kopfende) wird das externe Dauermagnetfeld B_0 durch die Überlagerung mit einem Gradientenmagnetfeld B^z etwas verstärkt, am Gantryeingang (Fußende) etwas abgeschwächt.

Für das Gradientenmagnetfeld B^z gilt dabei folgende Beziehung:

$$B^z = G^z \cdot z$$

B^z : Magnetfeld in z-Achse; G^z : Gradientenfeldstärke pro Längeneinheit; z : Ortskoordinate in z-Achse

Damit hat jede Objekzebene eine andere Larmor- oder Resonanzfrequenz, die ja (siehe oben) von der Stärke des äußeren Magnetfeldes abhängt. Es gilt:

$$\omega(z) = \gamma \cdot (B_0 + G^z \cdot z)$$

Daraus ergibt sich für eine Objektschicht $z_1 \leq z \leq z_2$ ein charakteristisches Frequenzintervall von $\gamma \cdot (B_0 + G^z \cdot z_1) \leq \omega \leq \gamma \cdot (B_0 + G^z \cdot z_2)$.

Somit kann jede Objektschicht, deren Dicke vom Untersucher frei bestimmt werden kann, selektiv angeregt werden.

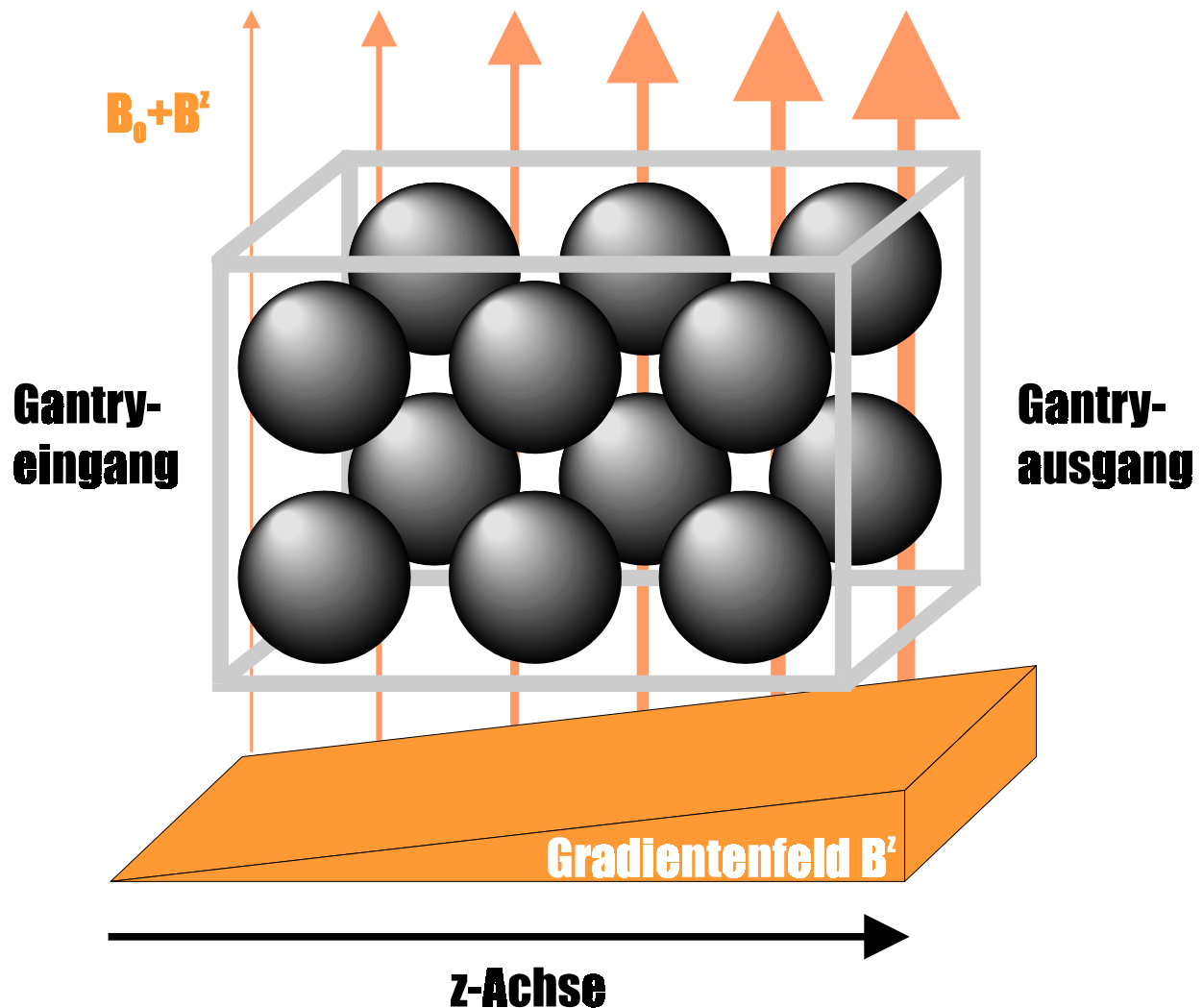


Abbildung 7: Ortskodierung in der MRT-Messung am Beispiel eines Objektes im MRT-Meßkanal. Gantryeingang („Fußende“) links, Gantryausgang („Kopfende“) rechts. Das externe Dauermagnetfeld B_0 wird überlagert durch ein Gradientenmagnetfeld B'^z . Dadurch ist hat das Magnetfeld am Gantryeingang eine geringere Feldstärke (dünne Pfeile), als am Gantryausgang (dicke Pfeile). Jede Schicht im Objekt hat so eine charakteristische Resonanzfrequenz $\omega(z)$ und eine Schicht kann selektiv angeregt werden.

Nach der selektiven Objektschichtanregung ist eine Ortskodierung des Signals nötig. Dies ist mit Hilfe der Phasenverschiebung möglich. Durch ein temporäres Gradientenfeld in der y-Achse erhalten die Protonen in den oberen Schichten eine Larmor-Frequenz, die etwas höher ist als in den unteren Schichten. Dadurch entsteht

eine Phasenverschiebung zwischen den Protonen in den oberen Schichten, die etwas schneller laufen und denen in den unteren Schichten, die langsamer laufen. Diese Phasenverschiebung bleibt bestehen, wenn das Gradientenfeld wieder abgeschaltet ist. Die Spins präzedieren dann wieder gleich schnell, aber mit der aufgenommenen Phasenverschiebung. So können die Spins in y-Richtung durch ihre Phasenverschiebung identifiziert werden.

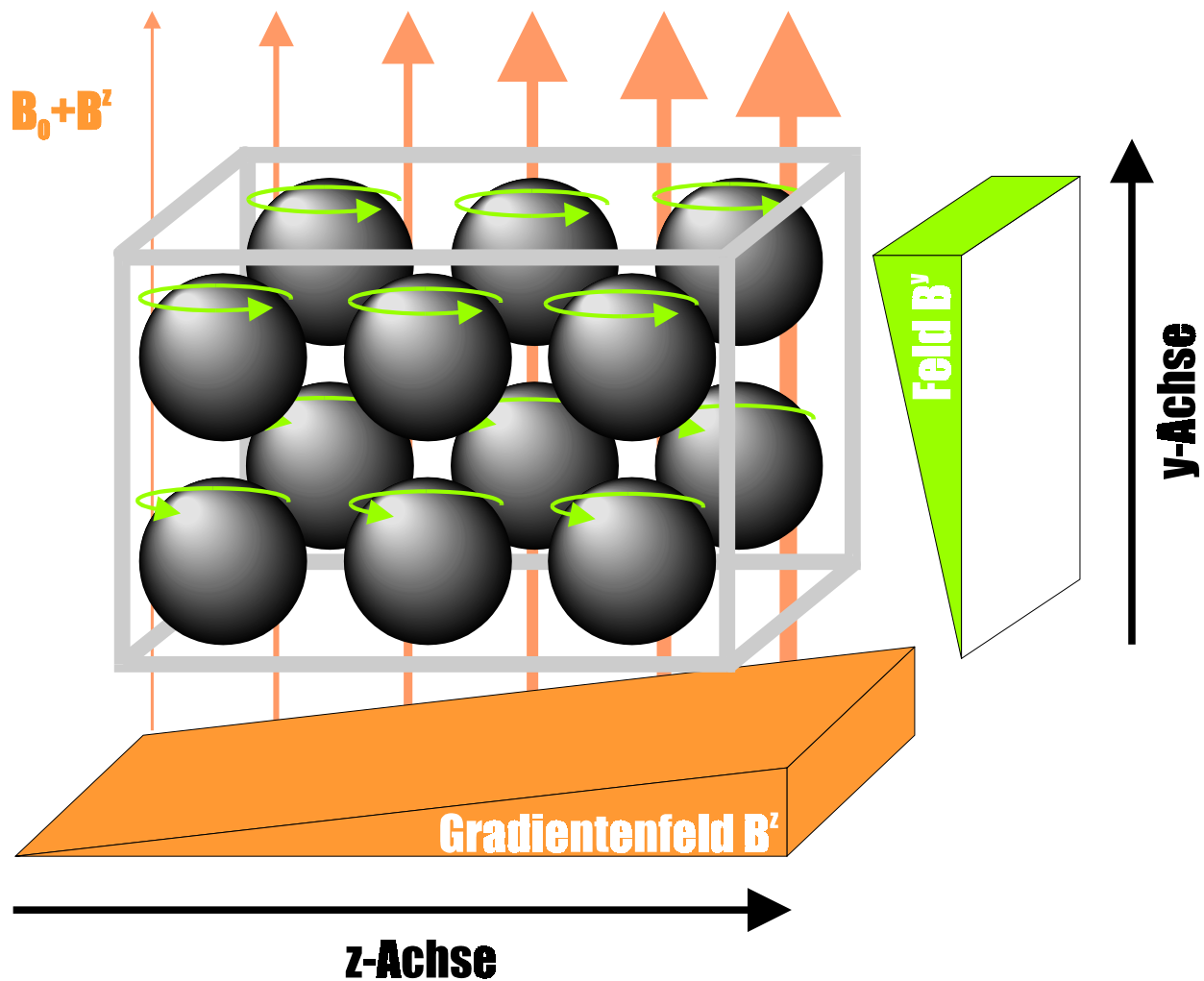


Abbildung 8: Ortskodierung in der MRT-Messung am Beispiel eines Objektes im MRT-Meßkanal. Gantryeingang („Fußende“) links, Gantryausgang („Kopfende“) rechts. In der y-Achse wird eine Phasencodierung durch das temporäre Gradientenfeld B^y durchgeführt. Dadurch erhalten die Protonen in den oberen Schichten eine höhere Larmor-Frequenz, als in den unteren Schichten. Es entsteht eine Phasenverschiebung zwischen den Protonen in den oberen Schichten, die etwas schneller laufen und denen in den unteren Schichten, die langsamer laufen. Diese Phasenverschiebung bleibt bestehen, wenn das Gradientenfeld wieder abgeschaltet ist. Die Spins präzedieren dann wieder gleich schnell, aber mit der aufgenommenen Phasenverschiebung. So können die Spins in y-Richtung durch ihre Phasenverschiebung identifiziert werden.

In der x-Achse wird die Ortsinformation durch eine Frequenzcodierung erreicht. Man überlagert das externe Dauermagnetfeld B_0 mit einem Gradientenfeld $B^x = G^x \cdot x$. Dadurch ist die räumliche Information in Form der Resonanzfrequenz verschlüsselt. Die gemessenen Gesamtdaten können durch Fourier-Analyse ausgelesen werden.

Durch eine Änderung der Gradientenfelder in den einzelnen Achsen ist es möglich, die Position im Untersuchungsobjekt durch rechnergesteuerte Datenaufarbeitung nach und nach „abzutasten“. Da es zu viel Zeit in Anspruch nehmen würde, auf diese Art ein Gesamtbild aufzubauen (z. B. bei einer Einzelmessung von 1 s bei einer 128·128-Punkte-Matrix 16 000 s) werden heute komplexe Meßverfahren benutzt, die eine Bildakquisition im Bereich weniger Sekunden erlauben. Dies setzte aber die Entwicklung leistungsfähiger Rechner voraus.⁸⁵

Eine MRT-Messung wird daher in verschiedene Phasen aufgeteilt, die in der folgenden Abbildung noch einmal aufgeführt sind:

1. Anregung	Einschalten des Schichtwahlgradienten Anregungsimpuls Ausschalten des Schichtwahlgradienten
2. Phasencodierung	Einschalten des Phasencodiergradienten (für eine kurze Zeit, jeweils mit anderer Stärke)
3. Echoerzeugung	(falls nötig)
4. Messung	Einschalten des Frequenzgradienten Empfang des Echos.

Abbildung 9: Einzelne Phasen der MRT-Messung

Im folgenden Diagramm werden die einzelnen Komponenten des Magnetresonanztomographen aufgeführt. Er besteht aus einem Hauptmagneten, der das statische, externe Magnetfeld B_0 erzeugt. Zur Korrektur lokaler Magnetfeldinhomogenitäten werden Shim-Spulen (nicht eingezeichnet) eingesetzt. Die Gradientenspulen in den drei Raumkoordinaten werden zur Ortscodierung eingesetzt, indem sie das Magnetfeld B_0 beeinflussen. In der z-Achse ist das der Schichtselektionsgradient, in der y-Achse der Phasencodiergradient und in x-Achse der Frequenzcodiergradient. Zum Senden und Empfangen werden Hochfrequenzsende- und Empfangsspulen eingesetzt. Die Spulen können für beide Vorgänge benutzt werden, z. B. in Form der Gerätespule oder nur zum Empfang, wie z. B. die

Oberflächenspulen. Die Verarbeitung der Daten erfolgt durch ein Rechnersystem, an das weitere Peripheriegeräte (nur zum Teil eingezeichnet) für die Datenverarbeitung und –archivierung angeschlossen sind.

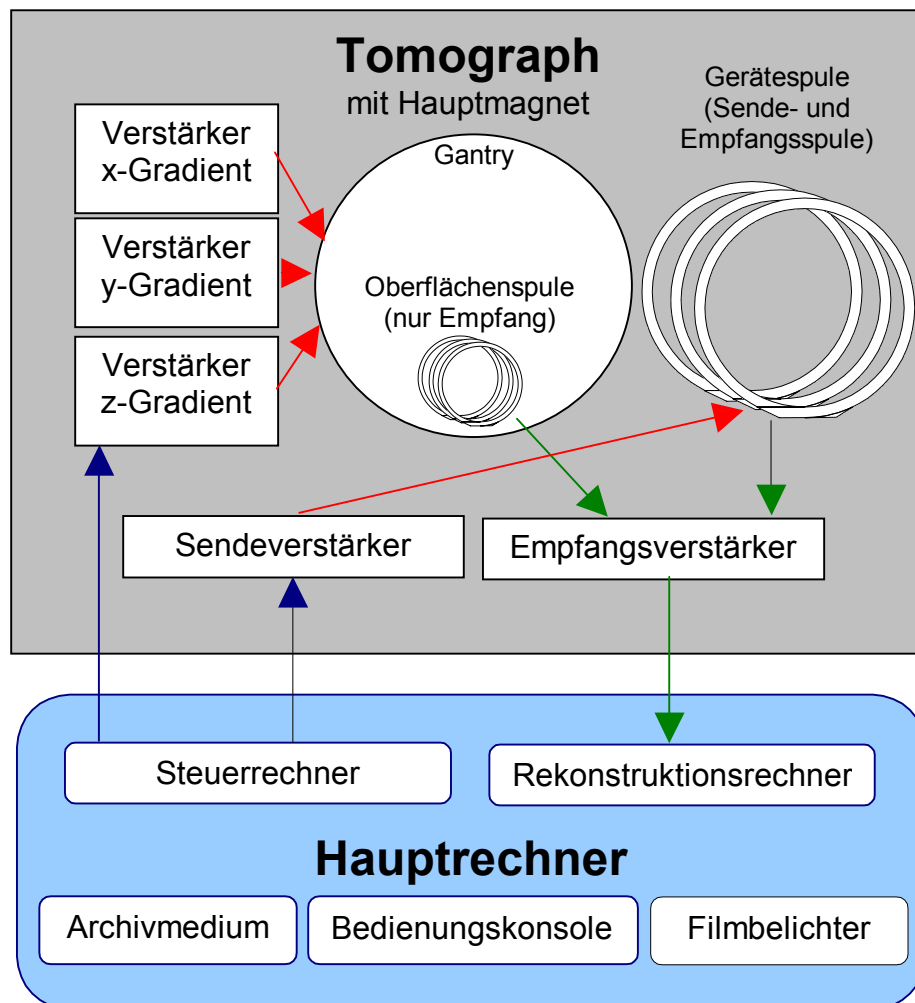


Abbildung 10: Schematischer Aufbau eines Magnetresonanztomographen

48, 85, 13, 5, 69, 10

1.3.2 Technik der Mikrospulenmessung

Für eine klinisch hochauflösende Magnetresonanztomographie sind spezielle Spulen erforderlich. Für oberflächlich gelegene Untersuchungsobjekte, die dimensionsbedingt nicht für eine Messung in einer Circumferenzspule geeignet sind oder bei Objekten mit geringer Flächenausdehnung, bei denen eine hohe Detailauflösung benötigt wird, bietet sich hierfür die Mikrospule, eine Sonderform der Oberflächenspule, an. Dies gilt besonders für die Untersuchung von Haut, distalen Extremitäten (z. B. Hand), oberflächlichen Sehnen, Orbita und in-vitro-Präparaten. Mikrospulen erhöhen nach

Fisher et al. das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR)²⁷, das jedoch mit zunehmender Entfernung von der Oberflächenspule fällt.⁵¹ Oberflächenspulen sind also direkt an der Untersuchungsobjektoberfläche empfangssensibler und nicht so anfällig für das Umgebungsrauschen. Bezüglich der tiefen Objektanteile sind sie empfangsunempfindlicher. Diese Eigenschaften sind allgemein um so extremer ausgeprägt, je kleiner der Oberflächenspulendurchmesser ist.¹⁰³

Für diese Mikrospulen gelten dabei folgende Gesetze:

Die planbare erreichbare Ortsauflösung Δx ist von der Spindichteprojektion auf der x-Achse begrenzt. Es gilt:

$$\Delta x = \frac{2\pi}{\gamma \cdot G^x \cdot N \cdot \Delta t}$$

Δx : geplante Ortsauflösung; γ : Gyromagnetische Konstante, für Protonen 4,258 kHz/g; G^x : Feldgradient der x-Achse; N: Anzahl der Ortsintervalle; Δt : Zeit des Abtastintervalls.

Die Verteilung des Feldes einer stromdurchflossenen Spule mit dem Radius r und einfacher Wicklungsanzahl (n=1) entlang der Spulenachse y wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$B(y) = \frac{\mu_0}{2} \cdot \frac{r^2}{(r^2 + y^2)^{\frac{3}{2}}} \cdot i(t)$$

B: magnetisches Feld; μ_0 : magnetische Permeabilität in Luft ($\mu_0 \text{ Luft} = 4 \cdot \pi \cdot 10^{-7} \text{ Vs/Am}$); $i(t)$: induzierender Hochfrequenzstrom.

Diese Gleichung deckt sich mit dem Erfahrungswissen, daß die nutzbare Eindringtiefe ungefähr dem Radius der Detektionsspule entspricht und außerdem das magnetische Feld mit steigendem Spulenradius abnimmt.^{70, 5} Weiterhin entspricht die vermeßbare Fläche ungefähr dem Spulendurchmesser, also dem Areal, das innerhalb der Spulenschleife liegt.^{27, 103}

Neben der möglichen meßbaren Auflösung nach der Gleichung $\Delta x = \frac{2\pi}{\gamma \cdot G^x \cdot N \cdot \Delta t}$ ist die realistisch meßbare Auflösung jedoch auch vom Ansichtsfeld (FOV) abhängig. Hierbei gilt:

$$\Delta = \frac{D}{N}$$

Δ : meßbare Pixelgröße; D: Größe des Ansichtsfeldes (FOV); N: Größe der Rekonstruktionsmatrix.

Für ein FOV von $25 \cdot 25 \text{ mm}^2$ bei einer Rekonstruktionsmatrix von $256 \cdot 256$ Pixeln resultiert daraus eine Meßbildpixelgröße von $0,0976 \cdot 0,0976 \text{ mm}^2$, also von rund $0,1 \cdot 0,1 \text{ mm}^2$.⁷⁰

Mäurer et. al. verwandten die Technik des MRT mit Mikrospulenmessung zur Diagnostik von Haut, Carpal tunnel (Hand), Finger und Achilles-Ferse.⁷² Auch wurde in einer weiteren Studie ein pathologisch verändertes Colonresektat (Adenocarcinom) vermessen. Hier war die Dreigliederung des Präparates zu erkennen. Die Abgrenzung der Tunica mucosa und Tela submucosa, die sich als signalreiche, ca. 2 mm dicke Schicht darstellten, gegenüber der hypointensen Tunica muscularis war möglich. Die Tunica serosa mit der Tela subserosa hatte hier ein hyperintenses Signal, das die Autoren als durch den Fettreichtum induziert interpretierten. Mäurer et al. wiesen jedoch darauf hin, daß durch die Fixation normaler und pathologischer Gewebsstrukturen Veränderungen der Relaxationszeit einschließlich der Kontrastinversion induziert werden können.⁷¹

Außerdem gelang es Mäurer et al. in zwei Studien nicht, das Ergebnis der MRT-Dickenmessung des untersuchten Gewebes direkt mit der Messung histometrischer Daten zu korrelieren und deuteten diese Diskrepanz als Folge von Schrumpfungs- und Präparationsartefakten durch Formaldehyd-Fixation und Parafineinbettung.^{72, 104} Dies deckt sich auch mit der Erfahrung anderer Autoren bei der Oberflächenspulenmessung.⁴¹

1.3.3 Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR)

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (*signal to noise ratio*, *SNR*) gibt an, wie stark die Signalintensität eines Objektes im Vergleich zum Rauschen des MRT-Bildes ist. Das Rauschsignal besteht aus einem Spulenanteil aufgrund der Zufallsbewegung der Elektronen in der Spule und einem Untersuchungsobjektanteil aufgrund thermischer Bewegung der elektrisch geladenen Atome und Beeinflussung des Meßbereichs von nicht vermessenen Untersuchungsobjektanteilen.¹⁰³ Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis ist ein Maß für die Qualität des MRT-Bildes.⁸³ Zur Quantifizierung und Standardisierung wird jede gemessene Signalintensität eines Pixels bzw. Voxels mit der Standardabweichung des in der Luft gemessenen Hintergrundsignals (Hintergrundrauschen) ins Verhältnis gesetzt. Diese Verhältnis bezeichnet man als Signal-zu-Rausch-Verhältnis.

Es gilt:⁶

$$SNR = \frac{\text{Signalintensität}}{\text{Standardabweichung}_{Luft}} = \frac{S}{STD_{Luft}}$$

In der 3D-Technik steigt das Signal-zu-Rausch-Verhältnis proportional zu den Phasencodierungen in den beiden Raumrichtungen:

$$SNR \sim \sqrt{n \cdot m}$$

n und m: Anzahl der Phasencodierungen in den beiden Raumrichtungen

Für 2D-Messungen läßt sich folgende Beziehung beschreiben:

$$SNR \sim \frac{D_x}{N_x} \cdot \frac{D_y}{N_y} \cdot \Delta z \cdot \sqrt{n} \cdot \sqrt{N_y}$$

D: Meßfeld [in cm], N: Matrixgröße in x- oder y-Richtung, Δz : Schichtdicke, n: Anzahl der Aquisitionen (Meßzyklen).

Aus der Gleichung wird ersichtlich, daß die Verdoppelung der Schichtdicke zu einer Verdoppelung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses führt.

Auch die Anzahl der Messungen beeinflusst die SNR: Das Rauschen sinkt um den Faktor der Quadratwurzel der Zahl der Messungen.¹⁰³

Von folgenden Faktoren ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis abhängig:^{6, 47}

1. Größe und Qualität der Spule (Oberflächenspulen haben ein günstigeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis als die Gerätespule)
2. Schichtdicke und Pixelgröße/Auflösung (je größer die Schichtdicke und/oder die Pixelgröße ist, desto größer wird die SNR)
3. Untersuchungszeit (eine verlängerte Meßsequenz vergrößert die SNR)
4. Länge der Echozeit (TE) (je länger die Echozeit, desto schlechter das Signal-zu-Rausch-Verhältnis)
5. Anzahl der Bildakquisitionen
6. Stärke und Homogenität des statischen Magnetfeldes B_0 (je höher die Magnetfeldstärke, desto größer das Signal)
7. Abschirmung des Meßraumes und der Empfangselektronik
8. „Internes Rauschen“ der Empfängerspule und das Untersuchungsobjektrauschen durch Ladungsträgerschwingung

1.3.4 Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR)

Das Intensitätsverhältnis zweier Pixel, bzw. Voxel zueinander wird als Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (*contrast to noise ratio, CNR*) bezeichnet. Zur Standardisierung wird auch hier die Standardabweichung des in der Luft gemessenen Hintergrundsignals als Bezugspunkt gewählt.

Es gilt:⁶

$$CNR = \frac{\text{Signalintensität Pixel}_1 - \text{Signalintensität Pixel}_2}{\text{Standardabweichung}_{\text{Luft}}}$$

Bildkontraste entstehen immer dann, wenn Gewebe mit unterschiedlichen Resonanzeigenschaften ihrer Protonen nebeneinander liegen.

Für hohe Frequenzen und eine gegebene Matrixgröße ($N_y = \text{konstant}$) gilt:

$$CNR \sim \nu \cdot \sqrt{\frac{T_s}{TR}} \cdot \frac{\Delta S}{S}$$

ν : Frequenz, T_s : totale Bildaufnahmezeit, TR : Repititionszeit, ΔS : Differenz der Signalintensitäten

Um ein Merkmal gegenüber seiner Umgebung sicher unterscheiden zu können muß der Vertrauensfaktor mindestens den Wert vier erreichen, d. h. die Differenzen der standardisierten Signalintensitäten muß größer gleich vier sein. Es gilt:⁶

$$CNR = \frac{\text{Signalintensität Pixel}_1 - \text{Signalintensität Pixel}_2}{\text{Standardabweichung}_{\text{Luft}}} \geq 4$$

2. Herleitung der Aufgabenstellung

An einem Kaninchen-Modell sollen durch eine in-vitro-Untersuchung aktuelle Möglichkeiten und Grenzen der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mittels MRT dargestellt werden.

Durch Untersuchung eines Darmpräparates in hochauflösender MRT-Mikrospulentechnik soll untersucht werden, ob sich Darmpräparate in unterschiedlichen Erkrankungsschweregraden hinsichtlich Darmwandquerschnittsdicke und Signalintensität unterscheiden. Die Validierung geschieht durch histologisch-mikroskopische Referenzuntersuchung.

Die Auswertung selbst soll weiterhin auf mögliche Automatisierungsfähigkeit geprüft werden. Ziel ist hierbei eine auf festgelegten Algorithmen beruhende, subjektiv unabhängige Auswertung, die die Entwicklung von Auswertesoftware-Programmen ermöglichen soll. Dies wäre eine Voraussetzung für eine zeitsparende EDV-gestützte Diagnostik.

Im klinischen Alltag ist es nur schwer möglich, vollständige menschliche Darmpräparate, speziell für mildere Krankheitsstadien, für eine MRT-Untersuchung zu erhalten. Besonders bei Morbus Crohn-Patienten, bei denen wegen der häufigen Rezidive die Operationsindikation eher zurückhaltend gestellt wird.

Daher werden die Studien an einem tierexperimentellen Modell, in dem durch Detergentienapplikation (2,4,6-Trinitrobenzensulfonsäure/TNBS) eine Darmentzündung induziert wird, durchgeführt.

Die Einführung und Etablierung eines tierexperimentellen Modells für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist auch für künftige Untersuchung von MRT-Kontrastmitteln von Nutzen.

3. Material und Methodik

3.1 *Anfertigung der in-vitro-Darmpräparate*

3.1.1 Vorarbeiten am lebenden Kaninchen

Die in-vitro-Darmpräparate werden von 55 Kaninchen männlichen und weiblichen Geschlechts der Rasse „New Zealand White“ des Züchters Charles River, Deutschland, erstellt. Das Gewicht beträgt nach einer Eingewöhnungszeit 2,7 bis 3 kg. Die Entzündung wird nach einem abgewandelten Modell nach Anthony et al.³ erstellt. Die Kaninchen erhalten unter Sedierung, bestehend aus einem i. m. gegebenen Gemisch aus 0,8 ml Ursotamin® (100 mg/ml Ketamin; Serumwerk Bernburg AG, Deutschland) und 0,4 ml Xylazin 2 %ig (Xylazinhydrochlorid; Medistar®, Holzwickede, Deutschland), rektal-enterale Injektionen eines Lösungsgemisches aus Alkohol und TNBS (2,4,6-Trinitrobenzensulfonsäure) in wechselnden Gemischanteilen der Hersteller Sigma, Fluka und Gebru. Die Irritantienlösung wird ca. 20 cm ab ano durch eine Kinderernährungssonde (ERU® Ernährungssonde, Größe 2; Willy Rüscher AG, Kernen, Deutschland) appliziert, die beim Einführen noch einen Teflonmandrin aus einer Dünndarmsonde (Guebert GmbH, Sulzbach/Taunus, Deutschland) enthält, der zur TNBS/Ethanol-Applikation entfernt wird. Die Lagekontrolle der 20 cm Entfernung ab ano erfolgt anhand der Längenmarkierung der Kinderernährungssonde. Nach Applikation der Detergentien erfolgt eine Luftspülung (2 · 10 ml) der Sonde und deren anschließende Entfernung.²² An den Kaninchen werden zunächst in-vivo-Messungen durchgeführt, deren Ergebnisse Bestandteil der Dissertation von Thore Dietrich sind.²²

3.1.2 Präparation des Dickdarmes

Zunächst werden die Tiere zur Induktion eines exitus letalis einer 5-fachen, i. v. verabreichten Überdosis Thiopental (Trapanal® 0,5; Byk Gulden, Konstanz, Deutschland) ausgesetzt. Die Tiere werden durch mediane Laparotomie seziert und der Darm in toto entfernt, d. h. Anus, Rektosigmoid, Colon, Caecum, Ileum und Jejunum seziert, nach Veränderungen inspiziert und anschließend die Einzelbestandteile vermessen.

Das Colon wird von der ventralen Seite, bzw. von der Mesenterialwurzel aus der Länge nach aufgeschnitten, plan mit seiner extraluminale Seite (Serosa) des Präparates auf eine Korkplatte gelegt und mit Zahnstocherspitzen aus Holz auf der Korkplatte

festgesteckt. Die luminale Seite weist nun zum Betrachter. Danach werden unter fließendem Wasser die Kotreste entfernt. Wie weit das Kolon ab ano auf Kork gezogen wird, richtet sich nach der makroskopischen Beurteilung des Darmes, minimal ca. 15 cm, maximal bis zum letzten makroskopisch sichtbaren Befund.

Einige wenige Präparate werden zunächst unfixiert mit der Mikropule vermessen. Daher werden sie in mit isotoner Natriumchloridlösung befeuchteten Tüchern eingeschlagen und in Kunststoffbehältern transportiert. Es erfolgt die Vermessung nach Abschnitt 3.2. Danach werden sie ebenso wie die Präparate, die nicht unfixiert vermessen wurden, in Kunststoffbehältern mit 5%igem Formalin fixiert, so daß Autolyse, Heterolyse und bakterielle Zersetzung durch Denaturierung und Vernetzung der Proteine gehemmt werden und anschließend nach Abschnitt 3.2 durchgemessen.

3.2 Messung am Magnetresonanztomographen

3.2.1 Vorbereitung

Das auf der Korkplatte festgesteckte Darmpräparat wird aus dem Kunststoffbehältnis entnommen und die Zahnstocherspitzen entfernt, die Korkplatte mit dem Darm in einen Organbeutel (Beutel mit Kordelzug, King Deutschland, Berlin, Deutschland) plan und faltenfrei eingeschlagen und der Organbeutel mit Klebeband zugeklebt. Mit einem Lineal wird der Abstand ab ano in cm bestimmt und mit einem Folienstift die gewünschte Meßposition bei standardisiertem Abstand bei 3 cm, 7 cm, 9 cm und 12 cm sowie bei weiteren Orten gemäß makroskopischem Befund mit Entfernungsangabe auf dem Organbeutel markiert. Der im Organbeutel eingeschlagene Darm wird mit Klebeband auf einem Kunststoffbehälter von ca. 5 l Inhalt, der mit Leitungswasser gefüllt wurde, befestigt und auf die Untersuchungsfläche gestellt. Der mit Wasser gefüllte Kunststoffbehälter dient der Massenvergrößerung des in das MRT-Gantry einzufahrenden Untersuchungsobjektes, denn der zu vermessene Gegenstand darf für eine korrekte Geräteinitialisierung eine Mindestmasse nicht unterschreiten.

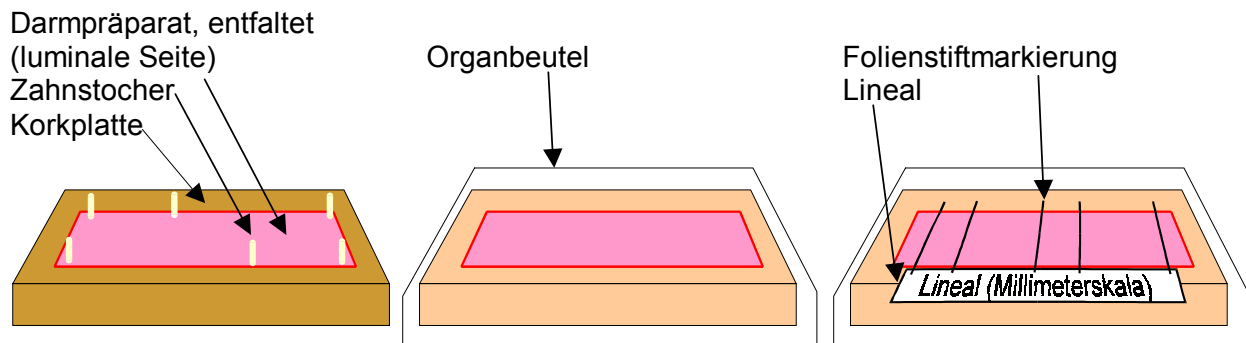


Abbildung 11: Darstellung der MRT-Meßvorbereitung: Bei dem auf der Korkplatte fixierten Darmpräparat wird die Zahnstocherfixierung entfernt, die Korkplatte in einen Organbeutel eingeschlagen und die mit einem Lineal vermessen Abstände auf dem Organbeutel mit einem Foliestift markiert.

3.2.2 MRT-Meßapparatur

Die MRT-Messung wird an einem 1,5 T Magnetresonanztomographen (Magnetom SP 63 MHz, Siemens® AG, Unternehmensbereich Medizinische Technik, Erlangen, Deutschland) mit Software Numaris® durchgeführt. Die Detektorspule besteht aus einem System aus Empfangsspule mit einer einzelnen Kupferschleife mit 2,5 cm Schleifendurchmesser und 2 mm Drahtdurchmesser („Pancake-Typ“)⁷⁰ (Prototyp Siemens® AG, Unternehmensbereich Medizinische Technik, Erlangen, Deutschland), einem integrierten Vorverstärker mit optimierter Rauschzahl, Kabelverbindungen mit -halter sowie Schnittstelle zum Hauptgerät (Aufbau siehe Abbildung 12).

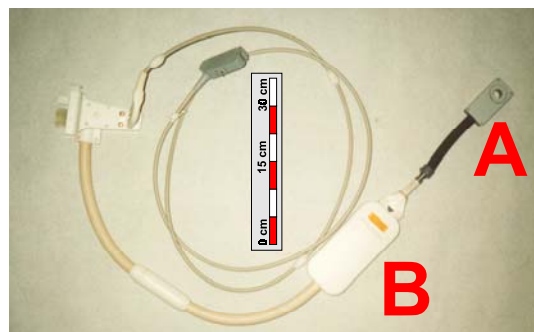


Abbildung 12: Hochauflösendes Mikropulensystem, bestehend aus der 2,5 cm-Detektorspule (A), Vorverstärker (B), Kabel und Schnittstelle. 30 cm-Lineal als Maßstab in der Bildmitte. Abbildung digital nachbearbeitet.

Die Mikropule wird über den aktuell zu vermessenden Darmabschnitt gelegt und mit Klebeband fixiert. Dabei befindet sich der ausgemessene Darmabschnitt exakt im

Zentrum der Öffnung des Mikrospulengehäuses, also im Mittelpunkt der Kupferdrahtschleife. Der Kabelhalter wird an der Patientenliege festgeklemmt, die Meßspulenposition mit einem Lichtvisier für die Geräteinitialisierung bestimmt, die Patientenliege in eine mittlere Position im MRT-Gantry eingefahren und die vor jeder Untersuchung zu erfolgende Geräteinitialisierung (Tuning) gestartet. Nach Eingabe der Versuchsdaten (Kaninchennummer und untersuchter Abschnitt) wird mit der Messung begonnen.

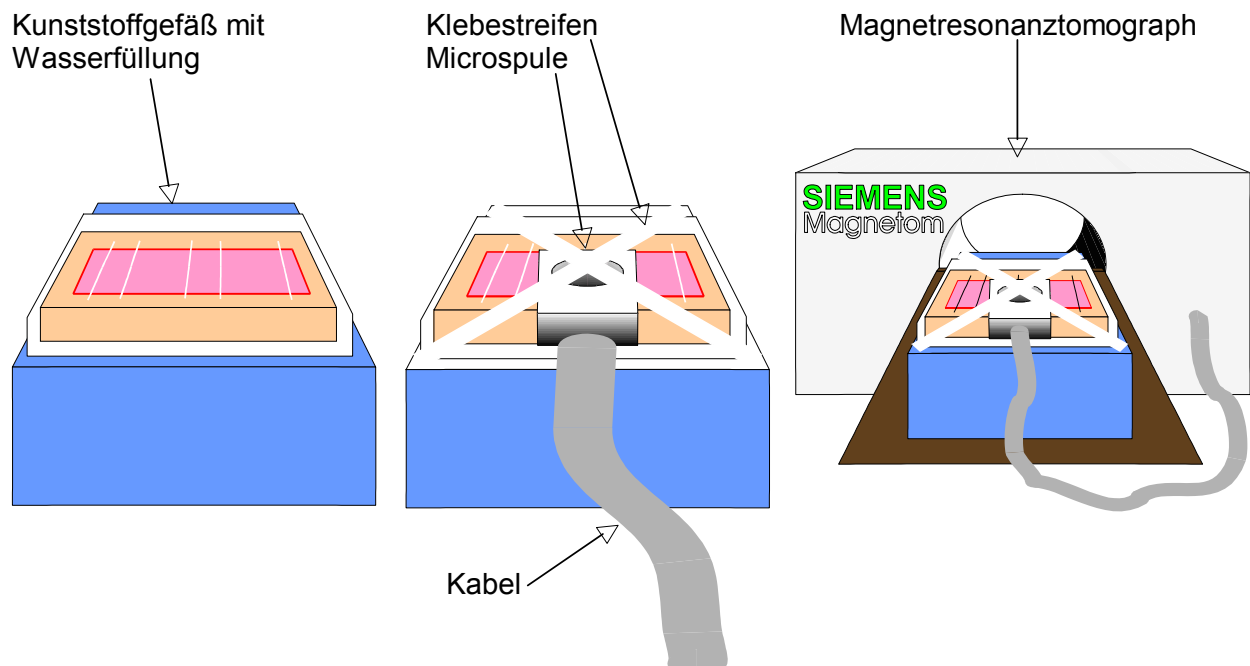


Abbildung 13: Skizzen-Darstellung des Meßapparatbaus: Der im Organbeutel eingeschlagene Darm wird mit Klebeband (in der Skizze nicht dargestellt) auf einem Kunststoffgefäß (ca. 5 l Inhalt, mit Wasser gefüllt) fixiert. Die Mikrospule wird über den aktuell zu vermessenden Darmabschnitt gelegt und mit Klebeband fixiert. Dabei liegt der ausgemessene Darmabschnitt exakt im Zentrum der Öffnung des Mikrospulengehäuses. Der Versuchsaufbau wird auf die Patientenliege gestellt. Der Kabelhalter wird an der Patientenliege festgeklemmt, die Meßspulenposition mit einem Lichtvisier für die Geräteinitialisierung bestimmt, die Patientenliege in eine mittlere Position im MRT eingefahren und die vor jeder Untersuchung zu erfolgende Geräteinitialisierung (Tuning) gestartet.

Darstellung des Geräteaufbaus in Realaufnahmen:

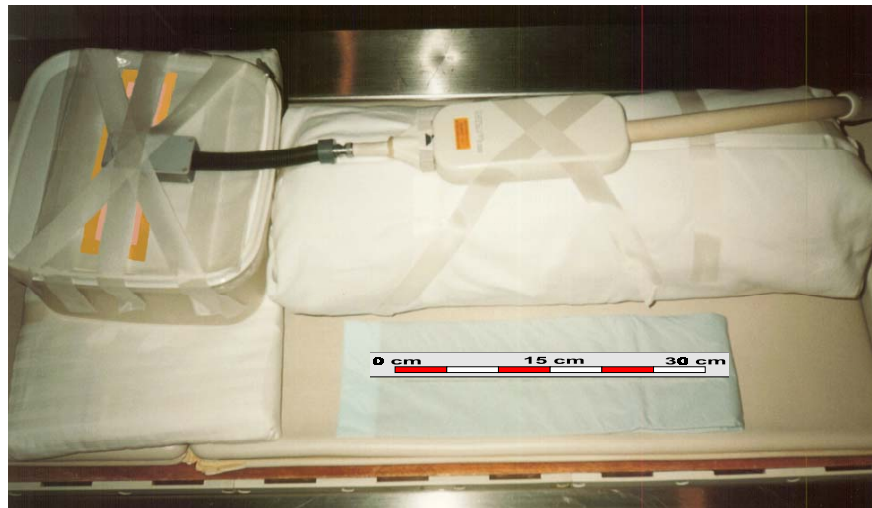


Abbildung 14: Darstellung des Meßaufbaus in Realaufnahme: Das Darmpräparat auf der Korkplatte ist in einen Folienbeutel eingeschlagen und mit Klebestreifen auf einem mit Wasser gefülltem Kunststoffgefäß fixiert worden. Über der zu untersuchenden Region ist die Mikrospule, an der sich auch der Vorverstärker befindet, befestigt. Das den Bildausschnitt rechts verlassende Kabel ist am Magnetresonanztomographen angeschlossen. Der Versuchsaufbau steht auf der Patientenliege. 30 cm-Lineal als Dimensionsreferenz. Abbildung digital nachbearbeitet.



Abbildung 15: Darstellung des Meßaufbaus in Realaufnahme: Das Darmpräparat ist auf einem Kunststoffgefäß fixiert worden. Über der zu untersuchenden Region ist die Mikrospule, an der sich auch der Vorverstärker befindet, befestigt. Der Versuchsaufbau steht auf der Patientenliege und wurde noch nicht in das MRT-Gantry eingefahren. 30 cm-Lineal als Dimensionsreferenz. Abbildung digital nachbearbeitet.

3.2.3 Meßsequenzen

Es erfolgt eine Übersichtsmessung (localizer) mit der Mikrospule auf Protonenspinbasis in allen drei räumlichen Orientierungen mit TR: 120 ms, TE: 10 ms, Flip angle von 0° , in 3 Schichten, von 3 mm Dicke und einem $(230 \text{ mm})^2$ großen FOV und ohne Filter. Es wird genau eine Akquisition und eine horizontale Matrixrekonstruktion mit $128 \cdot 256$ Pixeln durchgeführt. Anschließend erfolgt die T1-gewichtete Messung (Spin-Echo-Sequenz) mit der Mikrospule auf Protonenspinbasis transmural in transversaler und sagittaler Orientierungen mit TR: 580 ms, TE: 38 ms, Flip angle von 80° , in 9 Schichten, von 2 mm Dicke und einem $(25 \text{ mm})^2$ großen FOV und ohne Filter. Es werden drei Akquisitionen und eine orthogonale Matrixrekonstruktion mit $256 \cdot 256$ Pixeln durchgeführt. Mit einer ähnlichen Sequenz hatten Mäurer et al. ein pathologisches Darmobjekt im MRT vermessen.⁷¹

Daraus ergibt sich eine mögliche Ortsauflösung bei einer 2,5 cm durchmessende Spule, einem FOV von $25 \cdot 25 \text{ mm}^2$ und einer Rekonstruktionsmatrix von $256 \cdot 256$ Pixeln von $0,0976 \cdot 0,0976 \text{ mm}^2$, also von rund $0,1 \cdot 0,1 \text{ mm}^2$ (vgl. 1.3.2). Die Messungen durch Localizer und T1-Messung werden jeweils standardisiert bei 3 cm, 7 cm, 9 cm und 12 cm - ab ano gemessen - durchgeführt, sowie an zusätzlichen Orten des Kaninchendarmpräparates, sofern dieser makroskopisch, z. B. durch eine Verdickung, Ulcus oder Perforation, verändert erscheint.

3.2.4 Versuchsabbau

Nach dem Vermessen aller Darmabschnitte wird die MRT-Apparatur abgebaut, das Präparat aus dem Organbeutel entnommen und wieder an den alten Stellen mit den Zahnstocherspitzen festgesteckt. Der Darm wird zurück in den mit 5 %igem Formalin gefüllten Kunststoffbehälter gelegt und in die Pathologie gesandt. Die Meßsequenzen werden mit einem Filmlaserdrucker (DuPont Linx LP 400 Laser-Printer, DuPont de Nemours (Deutschland) GmbH, Bad Homburg, Deutschland) auf Röntgenlaserfilm (AGFA Drystar TM 1 B V 2, Größe $35 \cdot 43 \text{ cm}^2$, AGFA-Gevaert, Mortsel, Belgien) abgelichtet und auf MOD-Platten (magneto-optical-disc) gespeichert. Außerdem werden einzelne, für die weitere Auswertung vorgesehene Bilder auf einen PACS-Server aufgespielt (vgl. 3.4.3).

3.3 Histologische Aufarbeitung des Präparates

Das in die Pathologie zurückgesandte formalinfixierte Colongesamtpräparat wird transmural cm-abschnittsweise zugeschnitten, entwässert, in Parafin ausgebettet, im Mikrotom geschnitten, in HE (Hämalaun [Gemisch Hämatosylin und Alaun]/Eosin) gefärbt und eingedeckt.

Die Entwässerung erfolgt maschinell durch einen Gewebeeinbettungsautomaten. Dabei wird zunächst das Präparat mit 80 %igem Formalin fixiert und anschließend einer Alkohollösung in steigender Konzentration ausgesetzt. Diese Konzentrationsreihe entzieht dem Gewebsschnitt Wasser. Danach wird dem Schnitt Aceton zugeführt, der den Alkohol verdrängt und die Parafinaufnahme ermöglicht.

Zum Ausbetten der Gewebsstücke werden sie in kubische Gußformen gelegt und mit flüssigem Parafin übergossen. Danach werden sie auf Kühlplatten festgedrückt, so daß das Parafin erkalten kann. Die abgekühlten Parafinkuben werden mit einem Mikrotom (Kryostat 2800 E, Leica, Bensheim, Deutschland) transmural in Mikrotomschnitte von ca. 2 µm Dicke zerteilt. Es erfolgt nach der Trocknung der Schnitte eine Entparafinisierung mit Xylol und anschließendem Waschen in einer Alkoholreihe mit bis auf 70 % absteigender Konzentration. Danach werden die Präparate Hämalaun und Eosin gefärbt (HE-Färbung). Zum Schluß wird der Schnitt mit einer in der Konzentration ansteigenden Alkoholreihe gewässert, der Alkohol durch Xylol ersetzt, die Präparate mit Eukitt blasenfrei auf den Objektträger gebracht und zwischen Objektträger und Deckplättchen versiegelt.²²

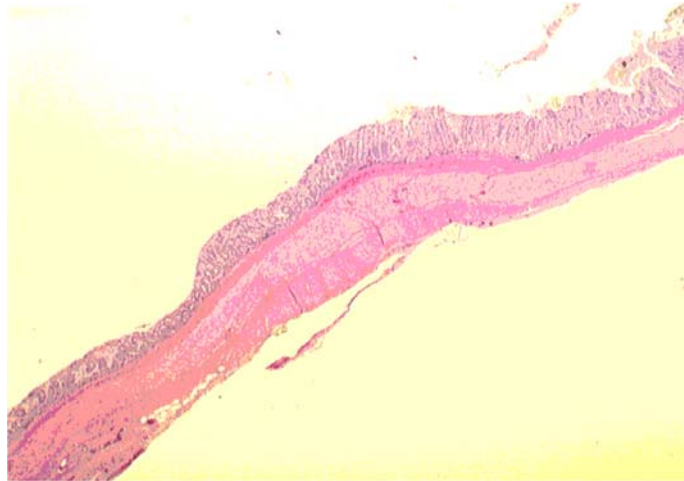


Abbildung 16: Beispiel eines HE-gefärbten transmuralen Mikrotomschnitt eines Darmpräparates. Es sind die einzelnen Schichten zu erkennen, von oben: Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis.

3.4 Auswertung

3.4.1 Mikroskopisch-histologische Auswertung des Präparates

Es erfolgt eine morphometrische Auswertung und eine Beurteilung des gefärbten und auf dem Objektträger fixierten Präparates durch einen in der Diagnostik intestinaler Erkrankungen erfahrenen Pathologen.

Die morphometrische Auswertung erfolgt an einem Morphometriegerät mit Bildeditor (Leitz; Wetzlar, Deutschland). Die numerische Auflösungsgrenze beträgt dabei 0,01 mm. Per Definition wird nur der Schnitt, der am exaktesten bei der Ortsvorgabe 3 cm, 7 cm, 9 cm und 12 cm, sowie weiteren Stellen nach makroskopischem Befund, liegt, vermessen. Es wird transmural die maximale Gesamtpräparatdicke in diesem Schnitt und im selben auch die minimale Gesamtpräparatdicke vermessen. Weiterhin wird versucht, die Dicke der einzelnen Darmwandschichten zu bestimmen.

Die histopathologische Beurteilung erfolgt am Mikroskop durch einen Pathologen. Die entzündliche Aktivität wird in die Kategorie prädominant akute Entzündung mit den Kriterien leucocytenreiches, celluläres Infiltrat, Fibrin, Erosion und Ulceration oder die Kategorie prädominant chronische Entzündung, mit überwiegend Granulationsgewebe und mit beginnender Reepithelialisierung mit den histologischen Kriterien lymphoplasmacelluläres Infiltrat, Fibrose und Granulationsgewebe unterteilt.²²

Die Beurteilungskategorie „prädominant akute Entzündung“ trägt in der vorliegenden Dissertation zum Teil auch die Bezeichnung „akute Entzündung“, bzw. die Kategorie „prädominant chronische Entzündung“ die Bezeichnung „chronische Entzündung“. Somit ist eine Einteilung in die drei Gruppen „Normalbefund“, „prädominant akute Entzündung“ und „prädominant chronische Entzündung“, bzw. „Normalbefund“, „akute Entzündung“ und „chronische Entzündung“ möglich.

Des weiteren sind fünf rein histologische Schweregrade zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität festgelegt worden:

1.	(+)	Befund ist grenzwertig: Bis zu fünf Entzündungszellen zwischen zwei Krypten
2.	+	Geringgradige Entzündung: Entzündungszellen zwischen zwei Krypten, darunter neutrophile Granulocyten ohne Epithelinfiltration
3.	++	Mittelgradige Entzündungszellen im Interstitium mit Granulocyten im Epithel, inkomplette Erosion
4.	+++	Schwere Entzündung: Komplette Erosion, Ulcerationen
5.	++++	Ausgeprägte exzessive Entzündung, Ulcerationen transmural oder Nekrosen

Diese fünf histologischen Beurteilungskriterien werden zu drei Entzündungs-Schweregraden zusammengefaßt, in die zusätzlich die makroskopische Beurteilung mit einfließt. Zusätzlich wird nur Grad 0 für keine akute Entzündung hinzugefügt.

Grad 0	keine akute Entzündung	
Grad I	geringgradige Entzündung	(+) und +
Grad II	mittelgradige Entzündung	++
Grad III	schwere Entzündung	+++ und ++++

Berücksichtigte Faktoren für die histologische Auswertung:

- *Architekturstörungen*: Die Krypten zeigen ungleichmäßige Durchmesser. Sie sind teilweise verlängert und umschrieben gewunden verlaufend.
- *Kryptenabszesse*: Granulocytäre, epitheliale Durchwanderung mit Zerstörung des Kryptenepithels und intraluminaler Nachweis von neutrophilen Granulocyten. Schleimretention innerhalb erweiterter Krypten, vermehrter Nachweis von Sekretion. Entzündungszellinfiltration in der Lamina propria als Zeichen einer tiefgreifenden Entzündungszellreaktion. Entzündungszellinfiltration der Schleimhaut.
- *Erosionen*: Intramucosaler Substanzdefekt mit granulocytärer Demarkation und Fibrin an der Oberfläche.
- *Ulceration*: Transmuraler Substanzdefekt.
- *Granulome*: Gewebsneubildung; Wucherung durch Gewebsneubildung; Zellvermehrung bei Entzündungen (Ausgangsgewebe ist das Gefäßbindegewebe)
- *Granulationen*: Ausbildung von Granulationsgewebe mit Kapillar- und Fibroblastenproliferation, in der Regel verantwortlich für die Gewebszunahme der Darmwand.
- *Riesenzellbildungen*: Charakteristisch für einen Morbus Crohn im Zusammenhang mit der Ausbildung von Granulomen. Differentialdiagnostisch zu berücksichtigen sind Fremdkörperriesenzellen.
- *Pseudopolypen*: Polypoide Hyperplasie der Schleimhaut.
- *Hyperplasie*: Gewebszunahme durch pseudopolypöse Veränderungen
- *Fibrose*: Bindegewebsvermehrung als Zeichen einer abgelaufenen akuten Entzündung bzw. chronischer Entzündung.
- *Lymphatische Aggregate*
- *Ödeme*: Schwellungen infolge von der Ansammlung wässriger (seröser) Flüssigkeiten in den Gewebsspalten.²²

3.4.2 Auswertung der MRT-Daten durch Numaris®-Editor

Die gemessenen Bildsequenzen werden durch den Editor des Magnetresonanztomographen (Magnetom SP 63 MHz, Siemens® AG, Unternehmensbereich Medizinische Technik, Erlangen, Deutschland), Numaris® vermessen. Der Bildeditor Numaris® erlaubt unter anderem die Abstandsmessung zwischen zwei angegebenen Punkten, für einen durch den Untersucher angegebenen

Bereich, ROI (region of interest) genannt, die durchschnittliche Signalintensität und die Standardabweichung der Signalintensitäten anzugeben sowie über eine definierte Strecke im Bild ein Signalintensitätsprofil aufzuführen. Zur Dickenmessung wird ein Meßschnitt benötigt, der dem Mikrospulenzentrum und damit der zu untersuchenden Meßregion bezüglich seiner Position am nächsten kommt. Dies sind aus den Meßsequenzbildern der transversaler Meßreihe der mittlere Schnitt (Nr. 5), mit seinen beiden Nachbarn (Nr. 4 und 6), die einen Abstand von je 2 mm zu Schnitt 5 haben. Aus diesen drei Meßschnitten wird hierzu bei standardisierten Bildbedingungen (Windows 2968 ± 5 , Center 1107 ± 5) der Meßschnitt mit der größten Gesamtdarmwanddicke bestimmt und die maximale Darmwanddicke dann transmural in diesem Schnitt vermessen. Weiterhin wird im gleichen Schnitt die minimale Dicke bestimmt. Die vermessenen Befunde werden mit einem Filmlaserdrucker (DuPont Linx LP 400 Laser-Printer, DuPont de Nenjours (Deutschland) GmbH, Bad Homburg, Deutschland) auf Röntgenlaserfilm (AGFA Drystar TM 1 B V 2, Größe $35 \cdot 43 \text{ cm}^2$, AGFA-Gevaert, Mortsel, Belgien) abgelichtet. Die Ergebnisse werden in einer Meßwertetabelle erfaßt und in einem EDV-Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 1997, Microsoft®) zur weiteren Bearbeitung eingegeben.

3.4.3 Auswertung der MRT-Daten durch DICOM-Editor OSIRIS®

Das unter 3.4.2 ausgewertete Bildmaterial wird auf einen PACS-Server (Marvin, Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum) als DICOM-Format überspielt. Ein PACS-Server (**P**icture **a**rchiving and **c**ommunication **s**ystem) ermöglicht den digitalen, filmlosen, rechnergestützten Bildsataustausch inklusive Bildauswertung, -Bearbeitung und – Archivierung. Dafür wurde als Bildformatstandard international das DICOM-Format, das vom American College of Radiology und der National Electrical Manufacturers Assoziation entwickelt wurde, festgesetzt. Damit ist eine Hersteller- und Programm-unabhängige Bildnutzung möglich.

Die Bilddatensätze werden anschließend durch einen CD-ROM-Brenner auf einer CD-ROM gespeichert. Die weitere Auswertung erfolgt an einem üblichen PC mit Osiris® 3.6 (Universitätsklinikum Genf, Schweiz) unter den gleichen Bildbedingungen wie unter 3.4.2 (Windows 2968 ± 5 , Center 1107 ± 5). Die Bilduntersuchungs- und Bearbeitungsmöglichkeiten des Osiris®-Editors sind mit denen des Numaris®-Editors vergleichbar, bieten aber die MRT-unabhängige Auswertungsmöglichkeit am PC. Ferner können Bilder invertiert, mit Hilfslinien versehen oder weiter bearbeitet werden.

Es wird ein Intensitätsprofil transmural durch das Dickenmaximum des Präparates gelegt. Dabei erstreckt sich die Messung weit über die eigentlichen Präparatgrenzen hinaus. Die gleiche Prozedur wird für das Dickenminimum des Schnittes durchgeführt und an einem dritten, frei wählbaren Ort. Weiterhin werden vier ROIs der Größe 2,3 mm² gesetzt: je drei in die objektfreie Umgebung des Präparates („Luft“) und eine in die Korkplatte. Die gemessenen Profilintensitäten und ROI-Daten werden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 1997, Microsoft[®]) exportiert und weiter bearbeitet. Die einzelnen Voxel-Signalintensitäten des jeweils gemessenen Profils werden in Verhältnis zum Hintergrundrauschen in Form der Standardabweichung der Luft-ROI gesetzt. Es resultiert der SNR-Wert des jeweiligen Voxels (vgl. 1.3.4); insgesamt entsteht daraus ein SNR-Profil.

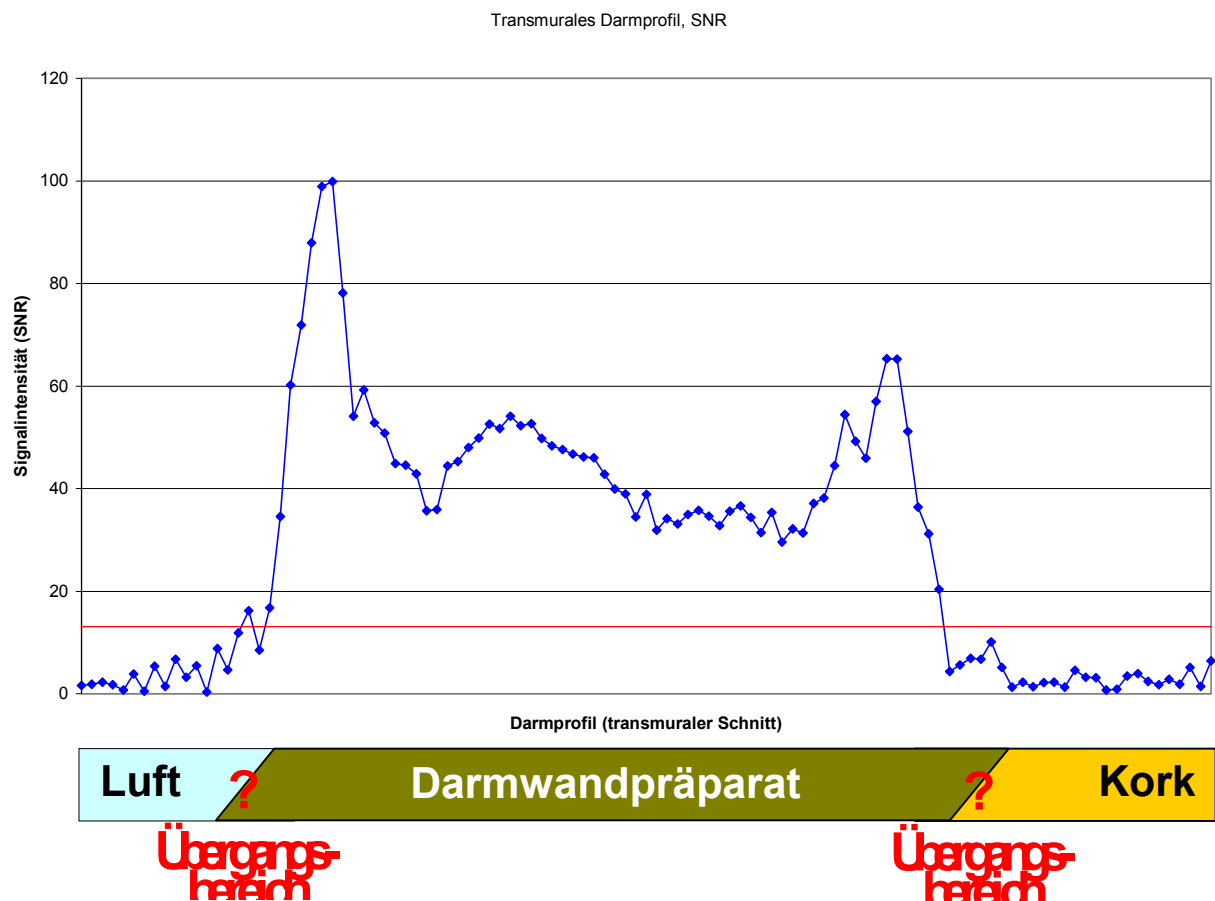


Abbildung 17: Beispiel für ein Darmwandprofil (Kaninchen K 43, 3 cm, Maximalbefund). Links liegt Luft vor (in vivo die luminale Seite), in der Mitte der Darm, rechts geht das Profil in die Korkplatte über (in vivo Übergang in die Serosa). Die rote Linie stellt die Darmwandbewertungsgrenze (siehe unten) dar.

Aus allen gemessenen ROIs der Korkplatten werden zunächst SNR-Werte berechnet und dann ein durchschnittlicher Gesamtdurchschnitt und eine durchschnittliche Standardabweichung berechnet. Diese beiden Werte dienen zur algorithmischen Festlegung, ob es sich bei dem bestimmten Voxel um eine Messung in der Luft, im Darm oder in der Korkplatte handelt:

Der Übergangsbereich Luft-Darm und Darm-Kork ist nicht direkt in dem Signalintensitätsprofilendiagramm präzise aufzuschlüsseln, da die Medien unmittelbar aufeinanderfolgen (vgl. Abbildung 17). Es wird daher ein SNR-Wert, der kleiner oder gleich dem Wert der Summe aus durchschnittlichem Gesamtdurchschnitt und durchschnittlicher Standardabweichung ist, der Korkplatte bzw. der Luft zugeschrieben, hingegen Werte darüber dem Darm. Damit ergibt sich aus der Stochastik für Normalverteilungen eine Fehlerwahrscheinlichkeit, einen Signalintensitätswert dem Darm zuzuschreiben, obwohl es sich eigentlich um Kork handelt, von $p=0,158$ (Bereich oberhalb des Durchschnittswertes plus einer Standardabweichung). Dieser SNR-Grenzwert aus durchschnittlicher Gesamtdurchschnitt und durchschnittlicher Standardabweichung beträgt dabei 13,23. In Abbildung 17 ist er als rote Linie eingezeichnet.

Zur Messung der Darmwanddicken werden die Meßpunkte gezählt, die das Grenzwertkriterium erfüllen. Dabei entspricht ein Voxel einer Distanz von 0,1 mm. Die Anforderungsalgorithmen sind:

1. Das Signalintensitätsminimalkriterium wird bei mindestens zwei benachbarten Punkten des Signalprofils erfüllt.
2. Die Signalintensitätsminimalkriterien dürfen höchstens von einem Punkt unterbrochen werden, der die Kriterien nicht erfüllt.
3. Ergeben sich mehrere Abschnitte, die das Kriterium erfüllen, wird der längere Abschnitt in der Länge vermessen

In der obigen Abbildung 17 erfüllt der (von links gesehen) erste Peak im Übergangsbereich Luft/Darm diese Kriterien nicht. Das Profil enthält somit 65 Voxel, die die Kriterien erfüllen, was einer Strecke von 6,5 mm entspricht.

Für die qualitative Auswertung der transmuralen Darmwandprofile werden die Voxel, die die Signalintensitätskriterien erfüllen, in einem Diagramm dargestellt. Darunter wird der korrespondierende Darmabschnitt als Bildausschnitt in einer definierten Bildarstellung (Windows 1600, Center 3000) gelegt. Zur Markierung der Profillage im Meßbild (siehe Abbildung 18) wird an der Position des Profils eine dunkelblaue Linie eingezeichnet, die

unterbrochen wird, sobald die Voxel das Signalintensitätskriterium (siehe oben) erfüllen und wieder einsetzt, sobald sie es nicht mehr erfüllen. Als Dimensionsreferenz wird eine 2 mm-Vergleichsmarke (hellblau) im gleichen Bildausschnitt eingefügt.

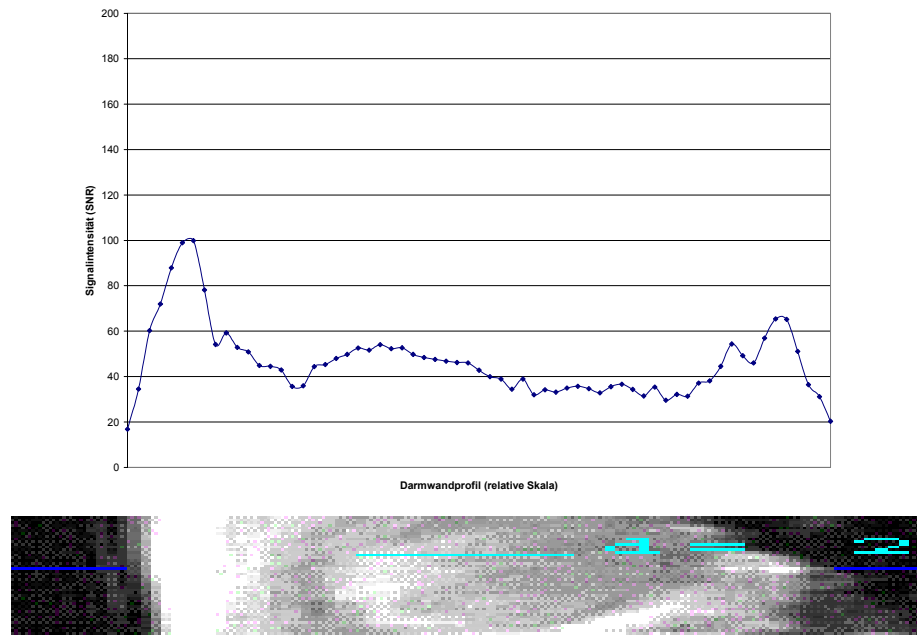


Abbildung 18: Beispiel des Darmwandprofils (Kaninchen K 43, 3 cm, Maximalbefund). Im Diagramm ist der die Signalintensitätskriterien erfüllende Abschnitt von 65 Voxel (= 6,5 mm) dargestellt.

Darunter der Ausschnitt des korrespondierende MRT-Bildes. Die Position des Darmwandprofils ist durch die dunkelblaue Linie markiert, die unterbrochen wird, sobald die Voxel das Signalintensitätskriterium erfüllen und wieder einsetzt, sobald sie es nicht mehr erfüllen. Als Dimensionsreferenz wird eine 2 mm-Vergleichsmarke (hellblau) im gleichen Bildausschnitt eingefügt. In diesem Beispiel ist zum Teil auch die Dimensionsangabe 2(,0 mm) zu erkennen.

3.5 Statistische Auswertung der Daten

Die Datenanalyse erfolgt durch das Aufstellen von Null-Hypothesen (H_0), die bei Überschreitung der kritischen Schranke verworfen werden. Bei der Testung der Null-Hypothesen (H_0) wird für das Signifikanzniveau eine Fehlerwahrscheinlichkeit von kleiner 5 % angenommen. Dieses Verfahren kommt in den Kapiteln 3.5.2 zum Einsatz. Werden in der Dissertation abweichende Signifikanzniveaus eingesetzt, so wird gesondert darauf hingewiesen.

3.5.1 Prüfung auf Normalverteilung

Der Test auf Normalverteilung erfolgt durch den Kolmogoroff-Smirnoff-Test^{9, 89} in der Variation von Lilliefors. Hier wird von der Nullhypothese H_0 : „Die Stichprobe ist normalverteilt“ ausgegangen. Als Signifikanzniveau wird 10 % angenommen.

3.5.2 Korrelationsanalyse

Die gemessenen Darmwanddicken werden durch Korrelationsanalyse zwischen den Darmwanddickendaten der Pathologie und des Numaris[®]-Editors bzw. zwischen der Pathologie und dem Osiris-Editor[®] verglichen. Betrachtet werden einmal alle gemessenen Dicken aller Kaninchen und einmal nur die jeweils maximalen Befunde eines Tieres für eine an die Messung bei Patienten angepaßte Betrachtungsweise.

Die Korrelationsanalyse erfolgt nach Spearman mit dem Korrelationskoeffizienten ρ , sofern keine Normalverteilung vorliegt oder nach Pearson mit dem Korrelationskoeffizienten r im Falle einer Normalverteilung. Die Prüfung auf Normalverteilung geschieht durch die in Kapitel 3.5.1 aufgeführten Verfahren. Die Berechnung der Korrelation nach Pearson erfolgt durch Microsoft[®] Excel 1997 nach der Formel

$$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{(n\sum x^2 - (\sum x)^2) \cdot (n\sum y^2 - (\sum y)^2)}}$$

3.5.3 Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test

Die numerischen Daten werden jeweils voneinander unabhängig nach der Einschätzung der Pathologie gemäß dem überwiegend vorherrschenden histologischen Bild den Untergruppen „Normalbefund“, „prädominant akuter Befund“ und „prädominant chronischer Befund“ zugeordnet. Die Untergruppen werden anschließend mittels Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test, bei denen die Normalverteilung keine Voraussetzung ist, miteinander verglichen. Dies geschieht durch SPSS 10.0 für Windows.

3.6 Flußdiagramm des Versuchsablaufs (Übersicht)

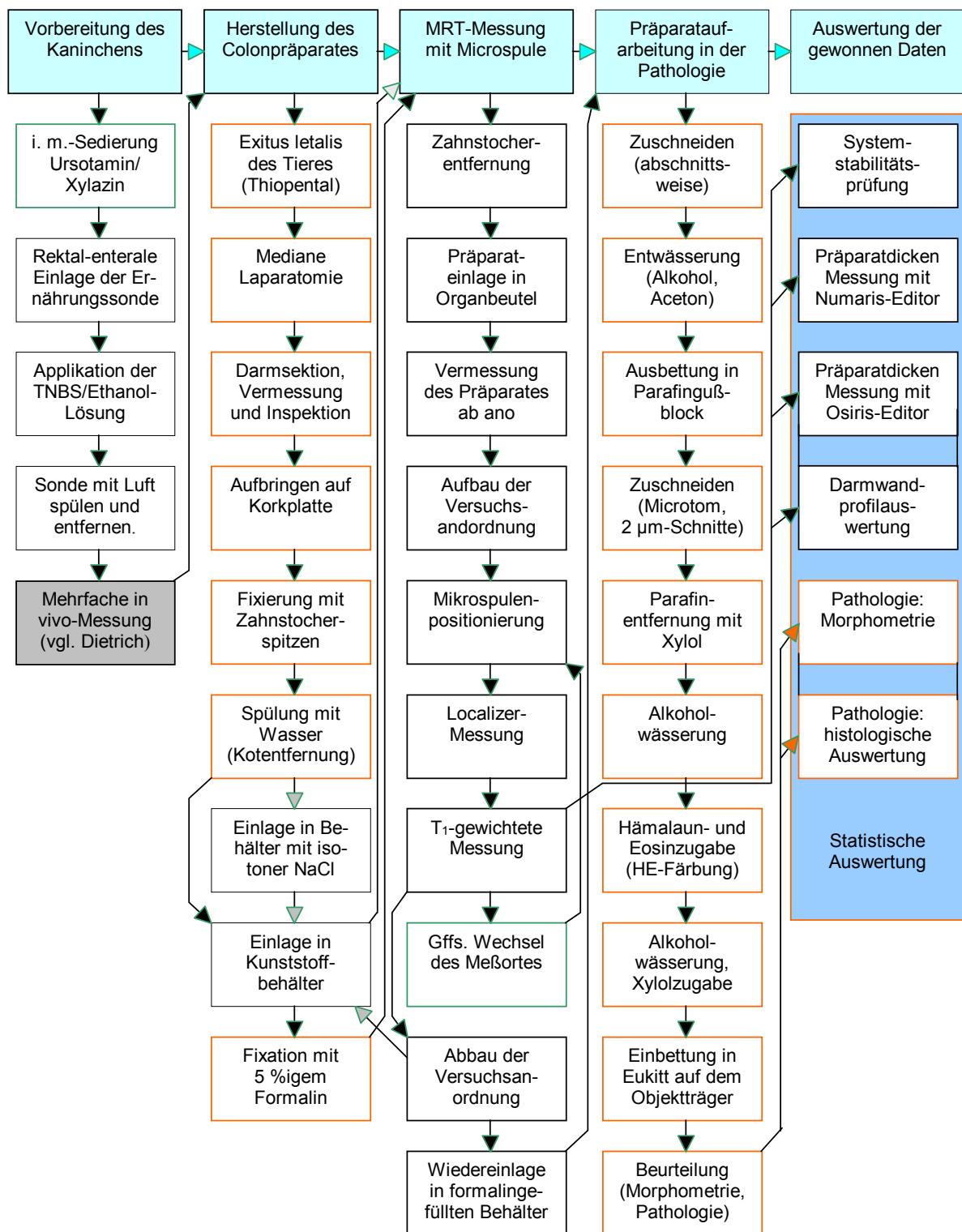


Abbildung 19: Zur Übersicht erfolgt die Darstellung des Versuchsablaufs als Flußdiagramm. Die hellblau eingefärbten Rechtecke repräsentieren größere Arbeitsabschnitte, die weiß eingefärbten einzelne Arbeitsschritte. Grün umrandet sind Vorarbeiten am lebenden Kaninchen, orange umrandet Arbeiten in der Pathologie, schwarz umrandet die Hauptarbeiten dieser Dissertation.

4. Ergebnisbeschreibung

4.1 Darstellung des Bildmaterials



Abbildung 20: Beispiel eines normalen Darmes: K 44, 3 cm ab ano (normaler Befund); links: luminale Seite, rechts: Serosa-Seite.

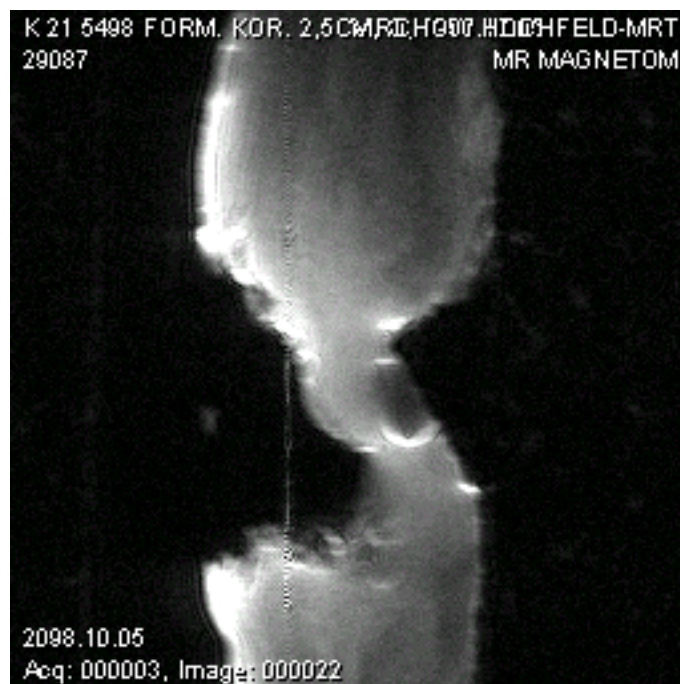
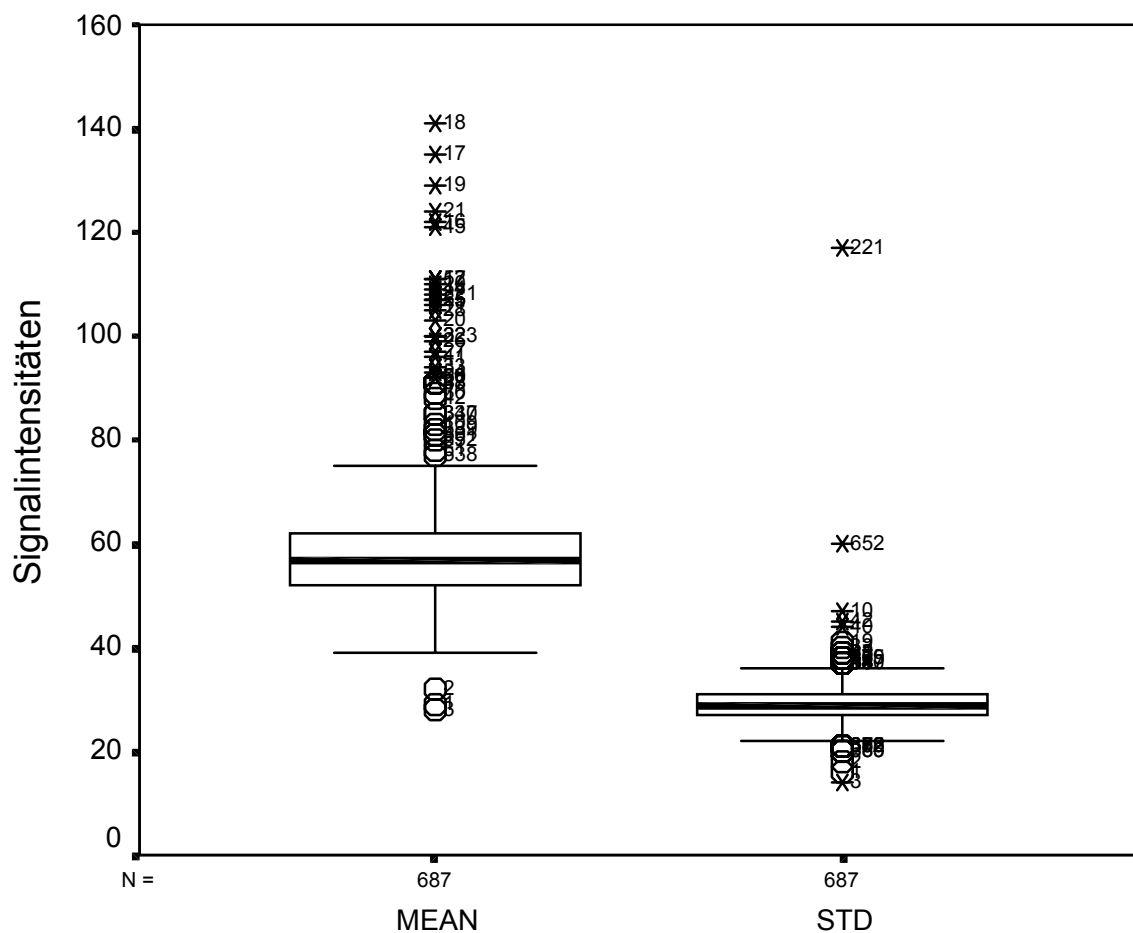


Abbildung 21: Beispiel eines Ulcusbefundes: K 21, 2,5 (3) cm ab ano (chronischer Befund); links: luminale Seite, rechts: Serosa-Seite. Zur Darstellung kommt ein Ulcus mit Randwall. In der Mitte (gestrichelte Linie) ein Microspulenartefakt.

4.2 Stabilität des MRT-Meßverfahrens

Die Stabilität des MRT-Meßverfahrens wird anhand von Durchschnittswerten und Standardabweichungen der in die Luft gelegten ROIs überprüft („Hintergrundrauschen“). Es werden 229 MRT-Bilder vermessen, in denen jeweils drei ROIs von 2,3 mm² Durchmesser gesetzt werden, also insgesamt 687 ROIs bestimmt.



4.3 Prüfung auf Normalverteilung

Es folgen Darstellungen der gemessenen, gesamten Darmwanddicken, die in der Pathologie sowie in der MRT-Bildgebung durch den Numaris©- und Osiris©-Editor bestimmt wurden, in einem Histogramm.

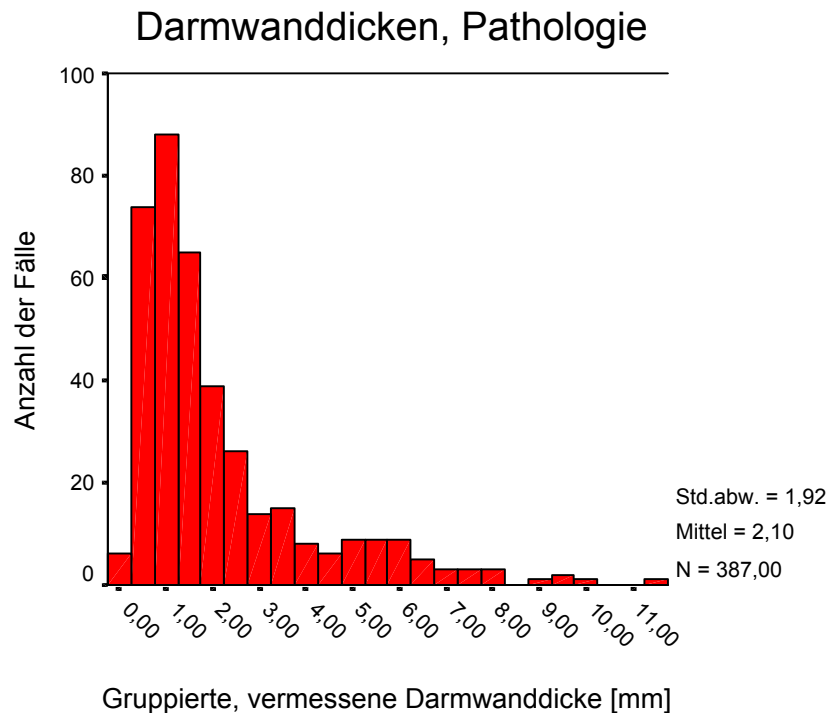


Abbildung 23: Histogramm der durch die Pathologie vermessenen Darmwanddicken. Auf der Abszisse die Darmwanddickenintervalle in cm (Schrittfolge jeweils 0,5 cm), auf der Ordinate die Anzahl der aufgetretenen Fälle in diesem Intervall.

Darmwanddicken, Microspule, Numaris-Editor

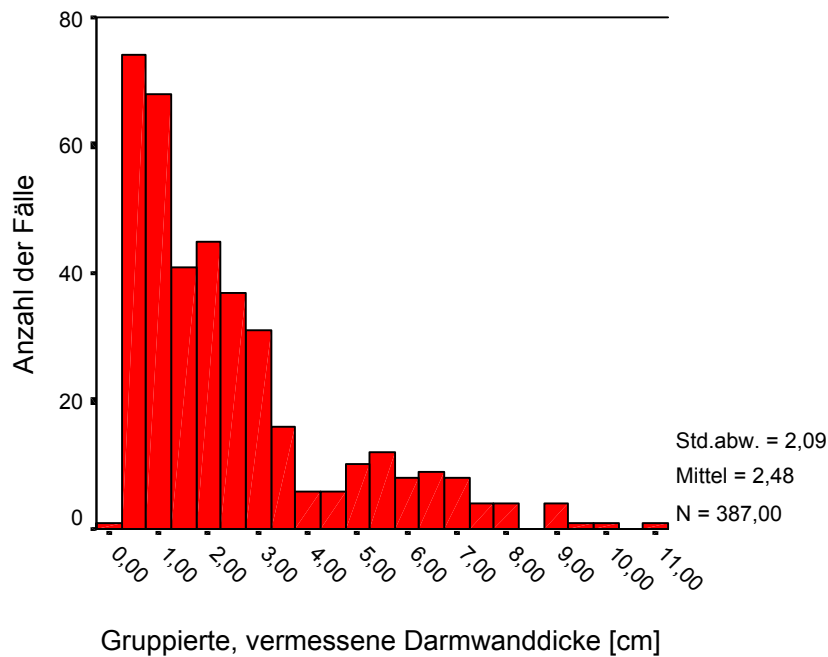


Abbildung 24: Histogramm der durch die Microspule im Numaris®-Editor vermessenen Darmwanddicken. Auf der Abszisse die Darmwanddickenintervalle in cm (Schrittfolge jeweils 0,5 cm), auf der Ordinate die Anzahl der aufgetretenen Fälle in diesem Intervall.

Darmwanddicken, Microspule, Osiris-Editor

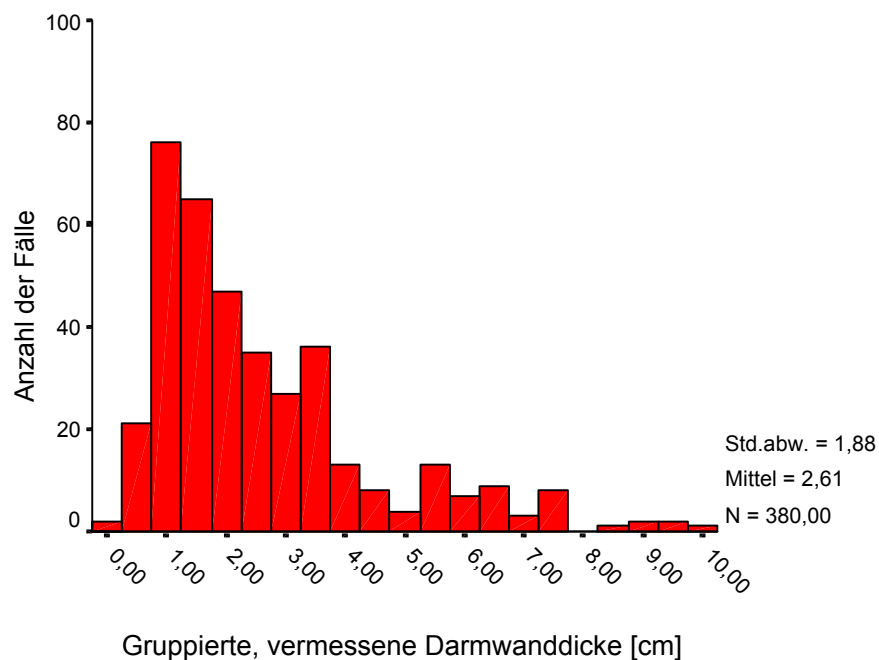


Abbildung 25: Histogramm der durch die Microspule im Osiris®-Editor vermessenen Darmwanddicken. Auf der Abszisse die Darmwanddickenintervalle in cm (Schrittfolge jeweils 0,5 cm), auf der Ordinate die Anzahl der aufgetretenen Fälle in diesem Intervall.

Wegen der Linksschiefigkeit der Verteilung werden aus den Dickenmessungen Logarithmus-Naturalis-Werte bestimmt. Damit resultieren für ursprüngliche Werte im Intervall $[0; 1]$ negative Logarithmus-Naturalis-Werte. Diese sind Datengrundlage aller Berechnungen des Kapitels 4.4.

Für alle Befunde pro Tier ergibt sich durch den Kolmogoroff-Smirnoff-Test in der Variation von Lilliefors eine Normalverteilung, da die Nullhypothese H_0 „Die Meßwerte sind nicht normalverteilt“ nicht verworfen werden kann ($p=0,1$). Dies gilt für die Daten der Pathologie und der Microspulenmessung in der DICOM-Editor-Analyse, jedoch liegt keine Normalverteilung für die konventionelle Microspulenmessung vor. Die Korrelationsanalyse in Kapitel 4.4 zwischen der Pathologie und der konventionellen Microspulenmessung erfolgt daher nach Spearman, zwischen Pathologie und Microspulenmessung mittels DICOM-Editor nach Pearson. Die Untersuchung der Untergruppen der Pathologie und der Microspulenmessung in der DICOM-Editor-Analyse erfolgt durch eine Multivarianzanalyse (ANOVA) mit Scheffé-Prozedur. Dabei werden alle erhobenen Befunde berücksichtigt (Messung an mehreren Orten, mehrere Befunde pro Tier). Bei der konventionellen Microspulenmessung erfolgt die Untergruppen-Analyse durch den Kruskal-Wallis-Test mit anschließendem Mann-Whitney-U-Test.

Bei der Analyse der maximalen Dickenmessung, also genau einem Befund pro Tier, durch den Kolmogoroff-Smirnoff-Test in der Variation von Lilliefors ergibt sich eine Normalverteilung ($p=0,1$) für alle drei Gruppen Pathologie, Microspule in der konventionellen Auswertung und in der Auswertung mittels DICOM-Editor. Die Korrelationsanalyse erfolgt daher nach Pearson, die Untersuchung der Untergruppen durch eine Multivarianzanalyse (ANOVA) mit Scheffé-Prozedur.

4.4 Korrelationsanalyse

4.4.1 Analyse Pathologie – konventionelle Auswertung (mehrere Befunde pro Tier)

Die konventionelle Auswertung erfolgt am Numaris[®]-Editor mit mehreren Befunden pro Tier. Von den 55 Kaninchen können 50 ausgewertet werden. Einige Kaninchenpräparate können aus logistischen Gründen nicht vermessen werden, andere wegen einer zu starken Autolyse pathologisch nicht beurteilt werden. Es ergibt sich eine unterschiedliche Anzahl von Meßwerten pro Tier von einem Maximalbefund (Kaninchen 06), bis zu sechs Befundpaaren (jeweils Maximum und Minimum, Kaninchen 23),

zumeist jedoch vier Befundpaare (jeweils Maximum und Minimum). Insgesamt ergeben sich 379 korrelierbare Wertepaare.

Es erfolgen Korrelationsanalysen nach Spearman. Es werden alle Befunde verglichen und in einem Scatterplot dargestellt, dann gemäß den Untergruppen, die sich aus der pathologischen Charakterisierung in die Kategorien „normal“ – „vorwiegend akut“ oder „vorwiegend chronisch“ ergeben und nach Maximalbefund und Minimalbefund getrennt.

Tabelle 1: Korrelationsanalyse zwischen Pathologie und MRT-Untersuchung (konventionell/Numaris), alle Messungen (an mehreren Orten, mehrere Befunde pro Tier). Mit Unteraufschlüsselungen nach pathologischem Befund und/oder alleinigen maximalen, minimalen oder allen Stellen. Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient für alle Befunde von $\rho = 0,850$.

	maximale Befunde	minimale Befunde	beide Stellen
normale Befunde	77,7 %	69,5 %	85,6 %
akute Befunde	49,2 %	82,2 %	81,7 %
chronische Befunde	96,4 %	54,3 %	90,4 %
gesamte Befunde	76,6 %	71,6 %	85,0 %

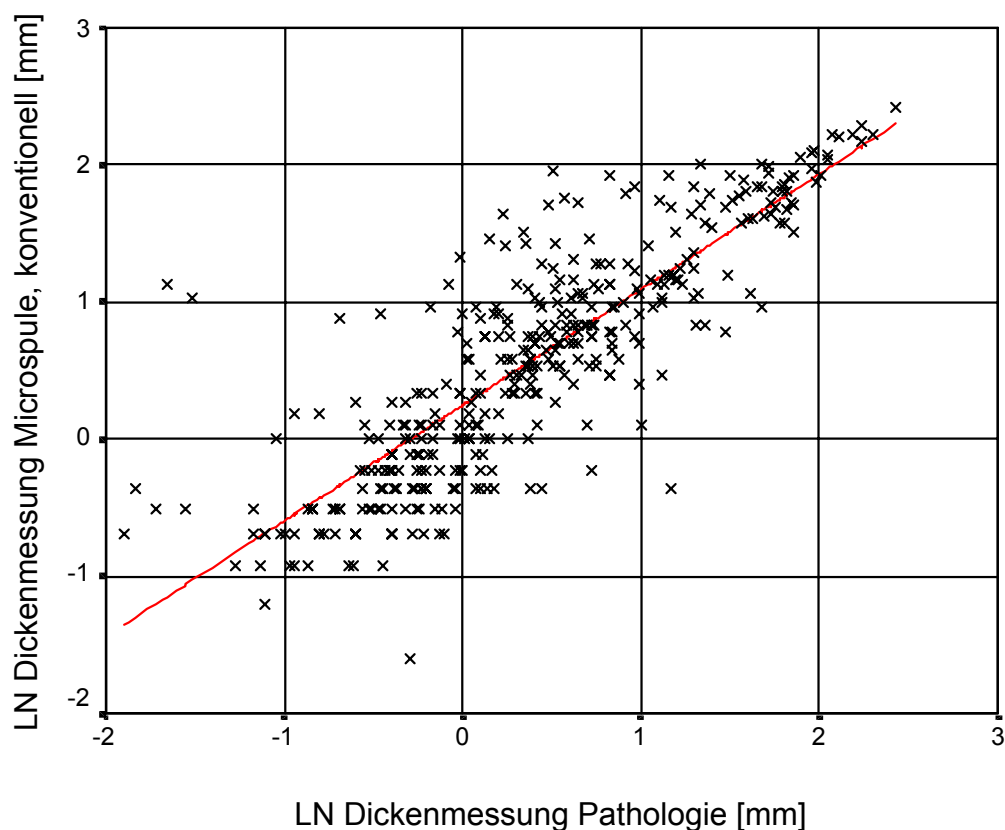


Abbildung 26: Scatterplot der Korrelationsanalyse zwischen der Pathologie und der MRT-Messung (konventionell/Numaris), alle Messungen (mehrere Befunde pro Tier). Gesamte Befunde (normal, akut, chronisch), sowohl Maxima, als auch Minima. Als rote Linie ist die Regressionsgerade eingezeichnet.

4.4.2 Analyse Pathologie – konventionelle Auswertung (maximaler Befund pro Tier)

Danach erfolgt eine weitere Korrelationsanalyse der konventionellen Auswertung am Numaris[®]-Editor, diesmal nur mit der maximalen Dickenmessung, also genau einem Befund pro Tier – Referenz ist die Einteilung der Pathologie. Es werden die Befunde verglichen und in einem Scatterplot dargestellt, dann gemäß den Untergruppen, die sich aus der pathologischen Charakterisierung in die Kategorien „normal“ – „vorwiegend akut“ oder „vorwiegend chronisch“ ergeben. Insgesamt ergeben sich 49 korrelierbare Wertepaare.

Tabelle 2: Korrelationsanalyse zwischen Pathologie und MRT-Untersuchung (konventionell/Numaris), nur maximaler Meßbefund pro Tier (Pathologie-Referenz), mit Unteraufschlüsselungen nach pathologischem Befund. Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient für alle Befunde von $r = 0,804$.

	maximale Befunde
normale Befunde	76,9 %
akute Befunde	92,2 %
chronische Befunde	93,7 %
gesamte Befunde	80,4 %

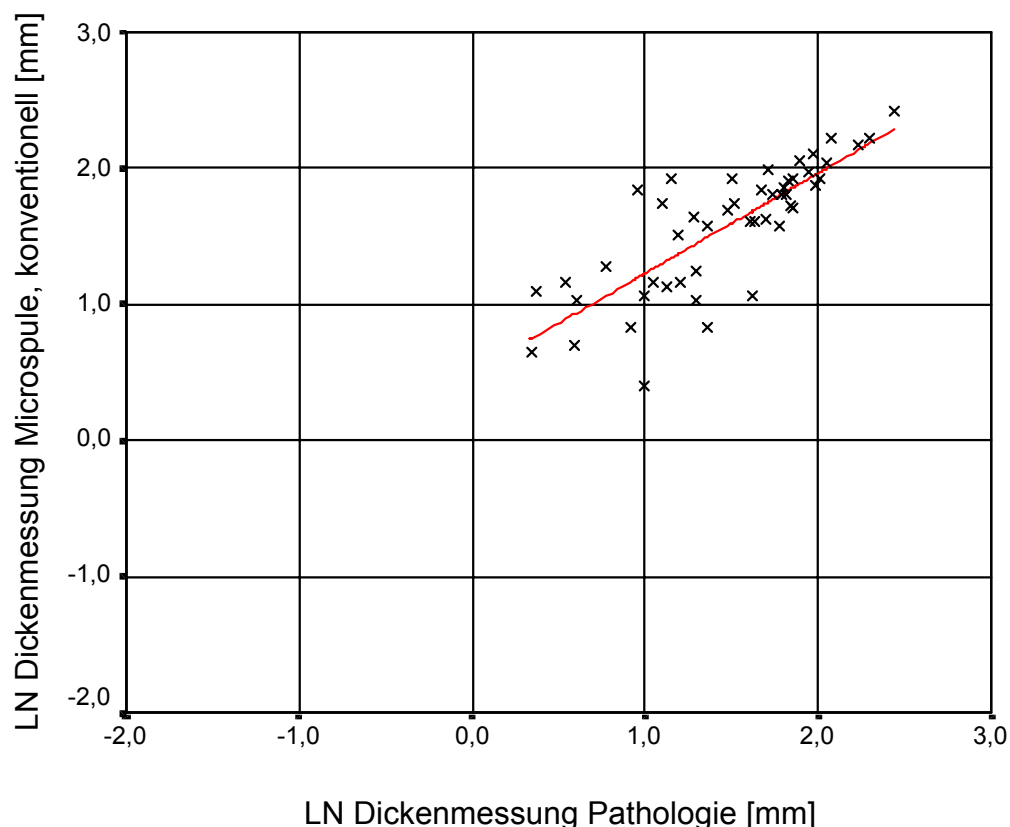


Abbildung 27: Scatterplot der Korrelationsanalyse zwischen der Pathologie und der MRT-Messung (konventionell/Numaris), maximale Messungen (nur ein Befund pro Tier). Gesamte Befunde (normal, akut, chronisch). Als rote Linie ist die Regressionsgerade eingezeichnet.

4.4.3 Analyse Pathologie – DICOM-Auswertung (mehrere Befunde pro Tier)

Es erfolgt die algorithmisch festgelegte, semiautomatisierte Auswertung am DICOM-Editor, nach den Kriterien in Kapitel 3.4.3. Von den 55 Kaninchen können 49 ausgewertet werden. Einige Kaninchenpräparate können aus logistischen Gründen nicht vermessen werden, andere wegen einer zu starken Autolyse pathologisch nicht beurteilt werden. Kaninchen 12 kann wegen zu schlechter Datenlage der Bildqualität nicht ausgewertet werden und wird ausgeschlossen. Es ergibt sich eine unterschiedliche Anzahl von Meßwerten pro Tier von einem Maximalbefund (Kaninchen 06), bis zu sechs Befundpaaren (jeweils Maximum und Minimum, Kaninchen 23), zumeist jedoch vier Befundpaare (jeweils Maximum und Minimum). In der anschließenden Erstanalyse werden 19 Auswertungsbefunde beanstandet (8 normale Maximalbefunde, 5 normale Minimalbefunde, 2 akute Maximalbefunde, 1 akuter Minimalbefund, 1 chronischer Maximalbefund, 2 chronische Minimalbefunde). Bei 10 dieser 19 Auswertungen wird ein Ortswechsel im gleichen Bild unter Beachtung der sonstigen Kriterien unter Kapitel 3.4.3 durchgeführt (3 normale Maximalbefunde, 5 normale Minimalbefunde, 1 akuter Minimalbefund, 1 chronischer Minimalbefund), der Rest unverändert übernommen. Insgesamt ergeben sich 380 korrelierbare Wertepaare. Es erfolgen Korrelationsanalysen nach Pearson. Es werden alle Befunde verglichen und in einem Scatterplot dargestellt, dann gemäß den Untergruppen, die sich aus der pathologischen Charakterisierung in die Kategorien „normal“ – „vorwiegend akut“ oder „vorwiegend chronisch“ ergeben und nach Maximalbefund und Minimalbefund getrennt.

Tabelle 3: Korrelationsanalyse zwischen Pathologie und MRT-Untersuchung (DICOM-Editor), alle Messungen (an mehreren Orten, mehrere Befunde pro Tier). Mit Unteraufschlüsselungen nach pathologischem Befund und/oder alleinigen maximalen, minimalen oder allen Stellen. Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient für alle Befunde von $r = 0,843$.

	maximale Befunde	minimale Befunde	beide Stellen
normale Befunde	67,4 %	72,2 %	84,2 %
akute Befunde	52,0 %	77,8 %	83,3 %
chronische Befunde	84,2 %	54,7 %	85,8 %
gesamte Befunde	68,8 %	72,0 %	84,3 %

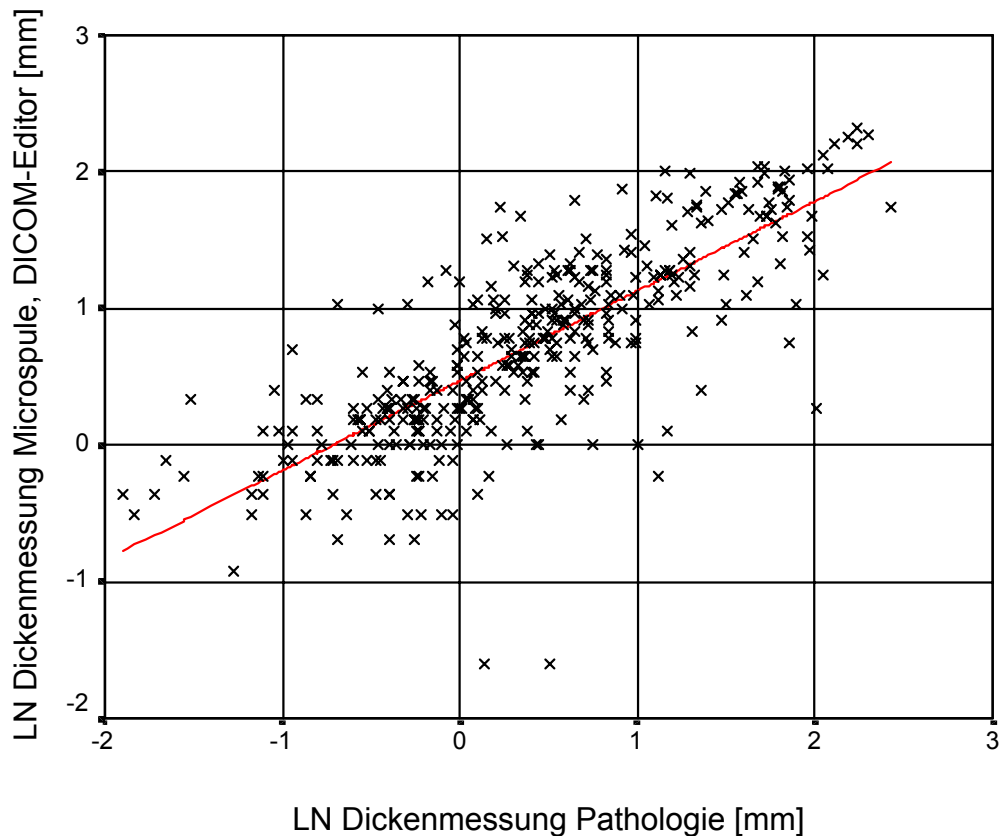


Abbildung 28: Scatterplot der Korrelationsanalyse zwischen der Pathologie und der MRT-Messung (DICOM-Editor), alle Messungen (mehrere Befunde pro Tier). Gesamte Befunde (normal, akut, chronisch), sowohl Maxima, als auch Minima. Als rote Linie ist die Regressionsgerade eingezeichnet.

4.4.4 Analyse Pathologie – DICOM-Auswertung (maximaler Befund pro Tier)

Danach erfolgt eine weitere Korrelationsanalyse, diesmal nur mit der maximalen Dickenmessung, also genau einem Befund pro Tier – Referenz ist die Einteilung der Pathologie. Es werden die Befunde verglichen und in einem Scatterplot dargestellt, dann gemäß den Untergruppen, die sich aus der pathologischen Charakterisierung in die Kategorien „normal“ – „vorwiegend akut“ oder „vorwiegend chronisch“ ergeben. Insgesamt ergeben sich 49 korrelierbare Wertepaare.

Tabelle 4: Korrelationsanalyse zwischen Pathologie und MRT-Untersuchung (DICOM-Editor), nur maximaler Meßbefund pro Tier (Pathologie-Referenz), mit Unteraufschlüsselungen nach pathologischem Befund. Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient für alle Befunde von $r = 0,488$.

	maximale Befunde
normale Befunde	40,2 %
akute Befunde	76,2 %
chronische Befunde	72,5 %
Gesamte Befunde	48,8 %

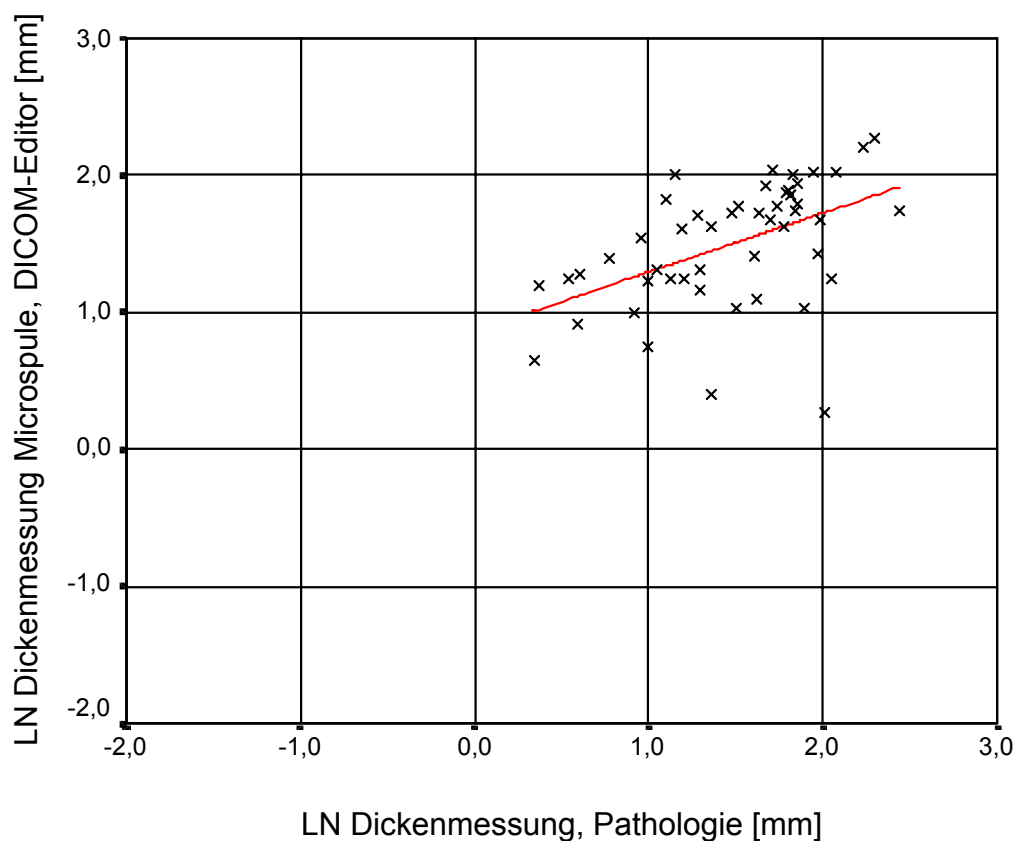


Abbildung 29: Scatterplot der Korrelationsanalyse zwischen der Pathologie und der MRT-Messung (DICOM-Editor), maximale Messungen (nur ein Befund pro Tier). Gesamte Befunde (normal, akut, chronisch). Als rote Linie ist die Regressionsgerade eingezeichnet.

4.5 Boxplotdarstellung, Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test

Es erfolgt eine Darstellung der einzelnen Untergruppen mittels Boxplots (unlogarithmiert) und anschließend ein Kruskal-Wallis- bzw. Mann-Whitney-U-Test, der keine Normalverteilung voraussetzt. Dabei werden alle erhobenen Befunde berücksichtigt (Messung an mehreren Orten, mehrere Befunde pro Tier).

4.5.1 Pathologie, Darmwandmaxima

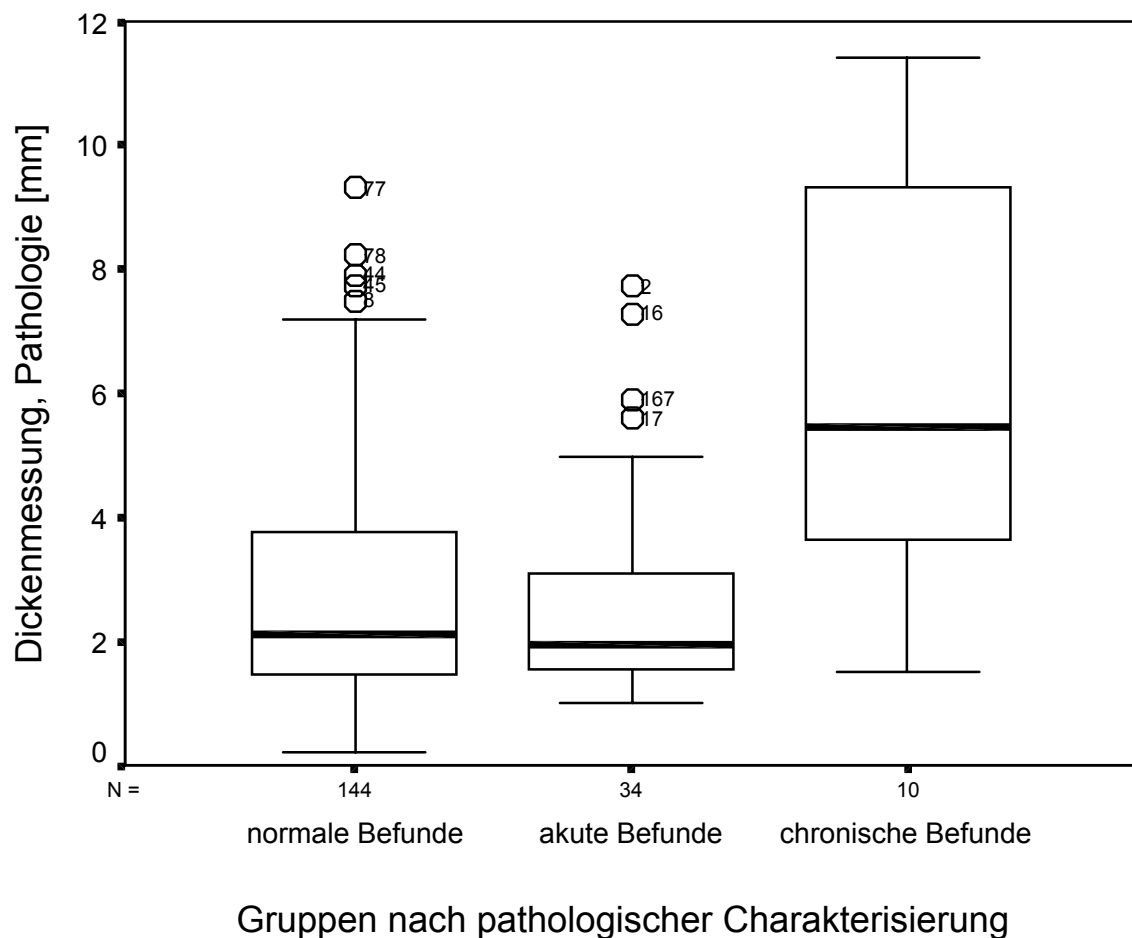


Abbildung 30: Pathologie, Darmwanddicken [mm] Maximum; Boxplot der von der Pathologie gemessenen maximalen Darmwanddicken; Erhebung an jedem vermessenen Darmabschnitt (mehrere Befunde pro Tier); Klassifikation nach Befund; Kreise: Ausreißer, Sterne: Extremwerte.

Die Mediane der Darmwanddicken liegen bei den normalen Befunden bei 2,11 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 1,44 mm bzw. 3,76 mm, bei den prädominant akuten Befunden bei 1,92 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 1,51 mm bzw. 3,11 mm und bei den prädominant chronischen Befunden bei 5,47 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 3,56 mm bzw. 9,48 mm.

4.5.2 Mikropsule, konventionelle Auswertung (Numaris®), Darmwandmaxima

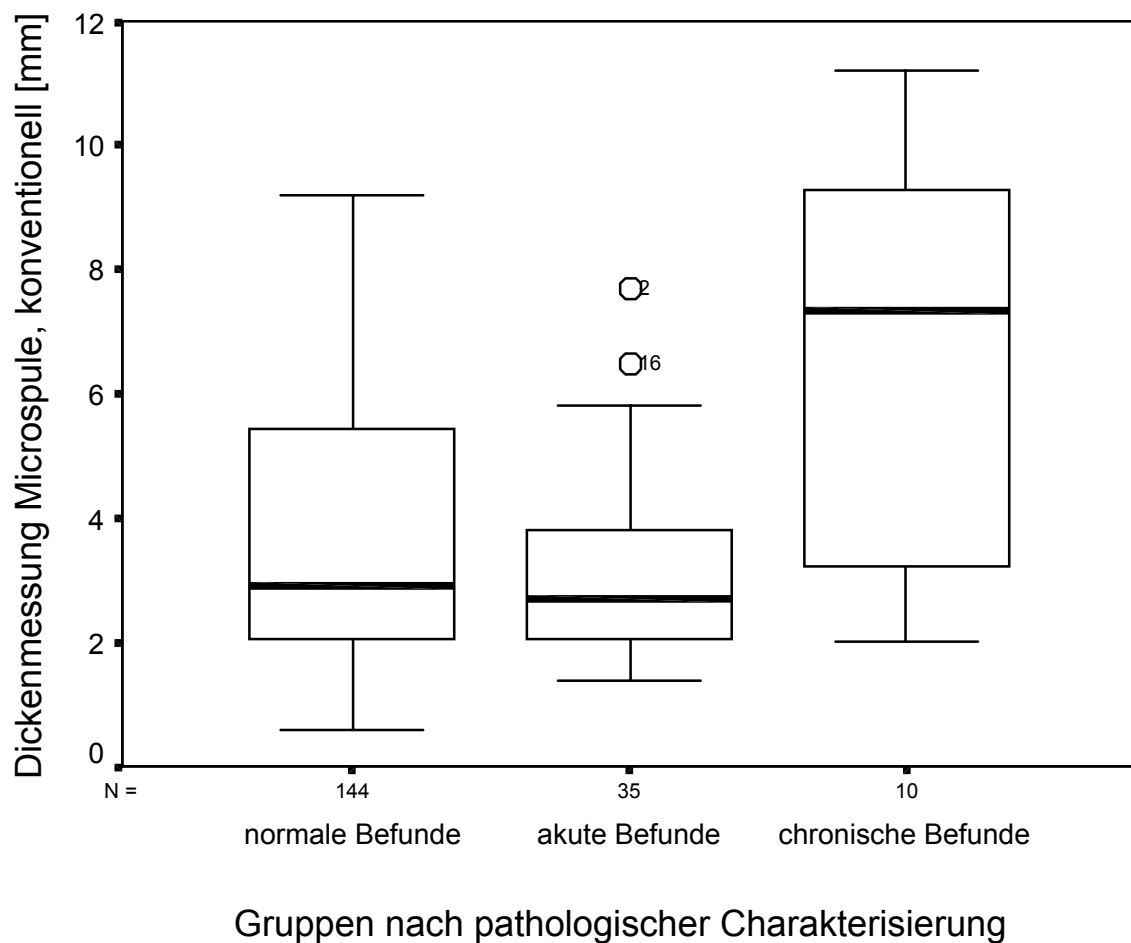


Abbildung 31: Mikropsule, konventionelle Auswertung (Numaris), Darmwanddicken [mm] Maximum; Boxplot der von der gemessenen maximalen Darmwanddicken; Erhebung an jedem vermessenen Darmabschnitt (mehrere Befunde pro Tier); Klassifikation nach pathologischem Befund; Kreise: Ausreißer, Sterne: Extremwerte.

Die Mediane der Darmwanddicken liegen bei den normalen Befunden bei 2,9 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 2,0 mm bzw. 5,4 mm, bei den prädominant akuten Befunden bei 2,7 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 2,0 mm bzw. 4,1 mm und bei den prädominant chronischen Befunden bei 7,3 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 3,1 mm bzw. 9,4 mm.

4.5.3 Mikropsule, DICOM-Auswertung, Darmwandmaxima

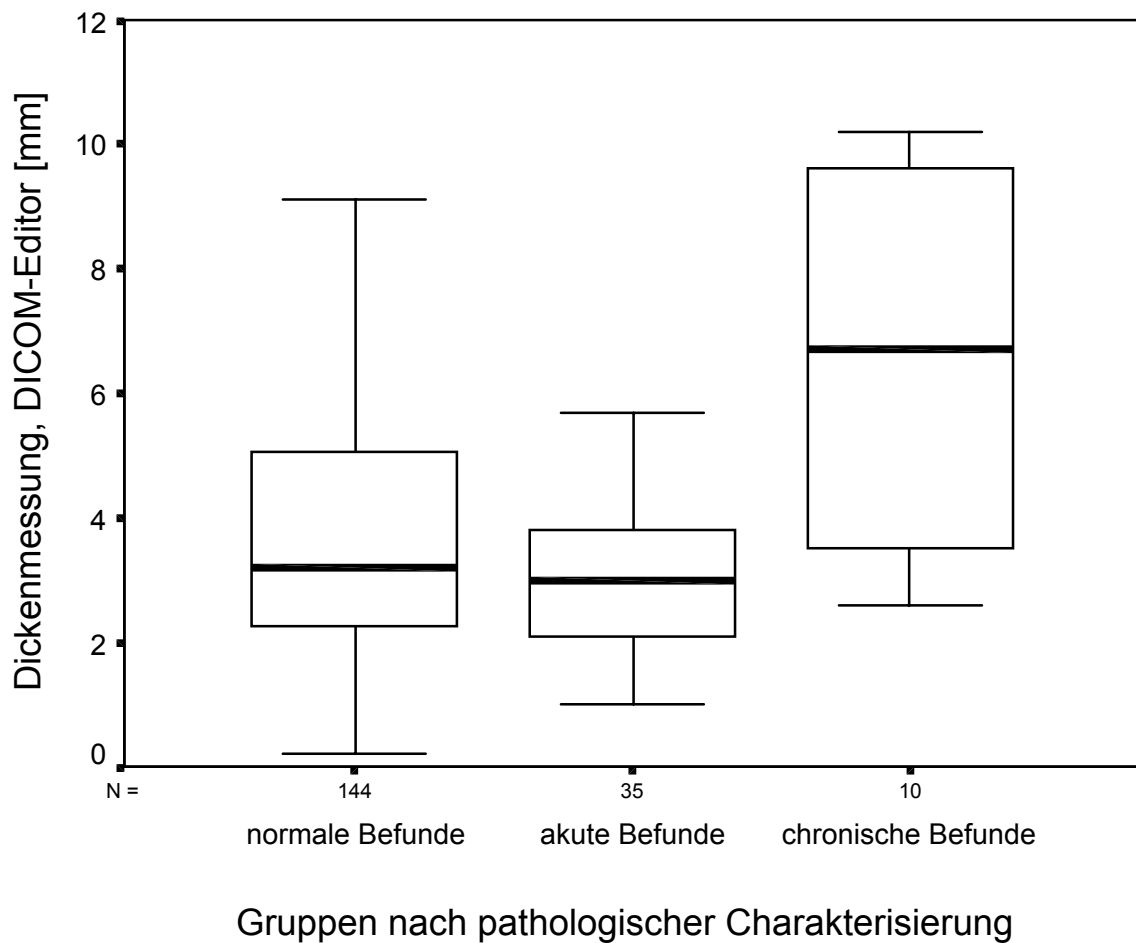


Abbildung 32: Mikropsule, DICOM-Editor, Darmwanddicken [mm] Maximum; Boxplot der gemessenen maximalen Darmwanddicken; Erhebung an jedem vermessenen Darmabschnitt (mehrere Befunde pro Tier); Klassifikation nach pathologischem Befund; Kreise: Ausreißer, Sterne: Extremwerte.

Die Mediane der Darmwanddicken liegen bei den normalen Befunden bei 3,2 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 2,2 mm bzw. 5,0 mm, bei den prädominant akuten Befunden bei 3,0 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 2,1 mm bzw. 4,0 mm und bei den prädominant chronischen Befunden bei 6,7 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 3,4 mm bzw. 9,6 mm.

4.5.4 Zugehöriger Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test

Der Kruskal-Wallis-Test ergibt in allen drei Gruppen statistisch signifikante Unterschiede (Asymptotische Signifikanz für Pathologie 0,002, Microspule konventionelle Auswertung 0,004, Microspule, DICOM-Auswertung 0,002).

In der Unteranalyse der einzelnen Befund-Gruppen im Mann-Whitney-U-Test finden sich für die Gruppe Pathologie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Befunden normale Befunde und chronische Befunde (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,001) sowie akute Befunde und chronische Befunde (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,001). Kein signifikanter Unterschied findet sich zwischen normalen Befunden und akuten Befunden (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,652).

Gleiche Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test finden sich für die Gruppe der Microspule in der konventionellen Auswertung. Statistisch signifikante Unterschiede treten zwischen den normalen und chronischen (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,002) und den akuten und chronisch (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,002), jedoch nicht zwischen den normalen und akuten Befunden (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,305) auf.

Analoge statistische Befunde finden sich für den Untergruppenvergleich der Microspule mit DICOM-Auswertung. Die statistischen Unterschiede sind zwischen den normalen und chronischen (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,002) und den akuten und chronischen (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,001) Befunden vorhanden, jedoch nicht zwischen den normalen und akuten (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,209).

In allen drei Datenerhebungsverfahren – Pathologie, Numaris[®]-Editor und Osiris[®]-Editor - enthält die Gruppe der chronischen Befunde durchschnittlich die größeren Darmwanddicken.

4.5.5 Pathologie, Darmwandminima

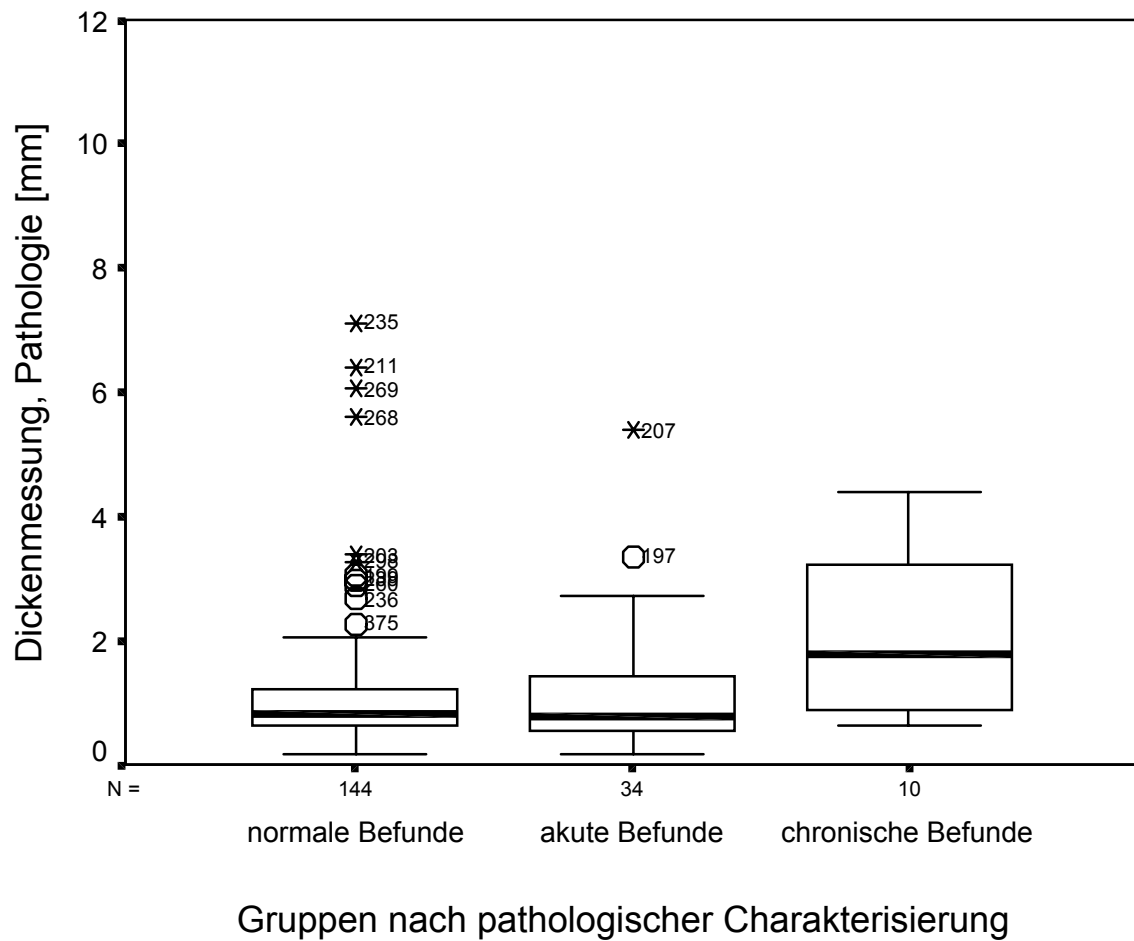


Abbildung 33: Pathologie, Darmwanddicken [mm] Minimum; Boxplot der von der Pathologie gemessenen minimalen Darmwanddicken; Erhebung an jedem vermessenen Darmabschnitt (mehrere Befunde pro Tier); Klassifikation nach Befund; Kreise: Ausreißer, Sterne: Extremwerte.

Die Mediane der Darmwanddicken liegen bei den normalen Befunden bei 0,81 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 0,60 mm bzw. 1,22 mm, bei den prädominant akuten Befunden bei 0,79 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 0,54 mm bzw. 1,43 mm und bei den prädominant chronischen Befunden bei 1,76 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 0,85 mm bzw. 3,50 mm.

4.5.6 Mikropsule, konventionelle Auswertung (Numaris®), Darmwandminima

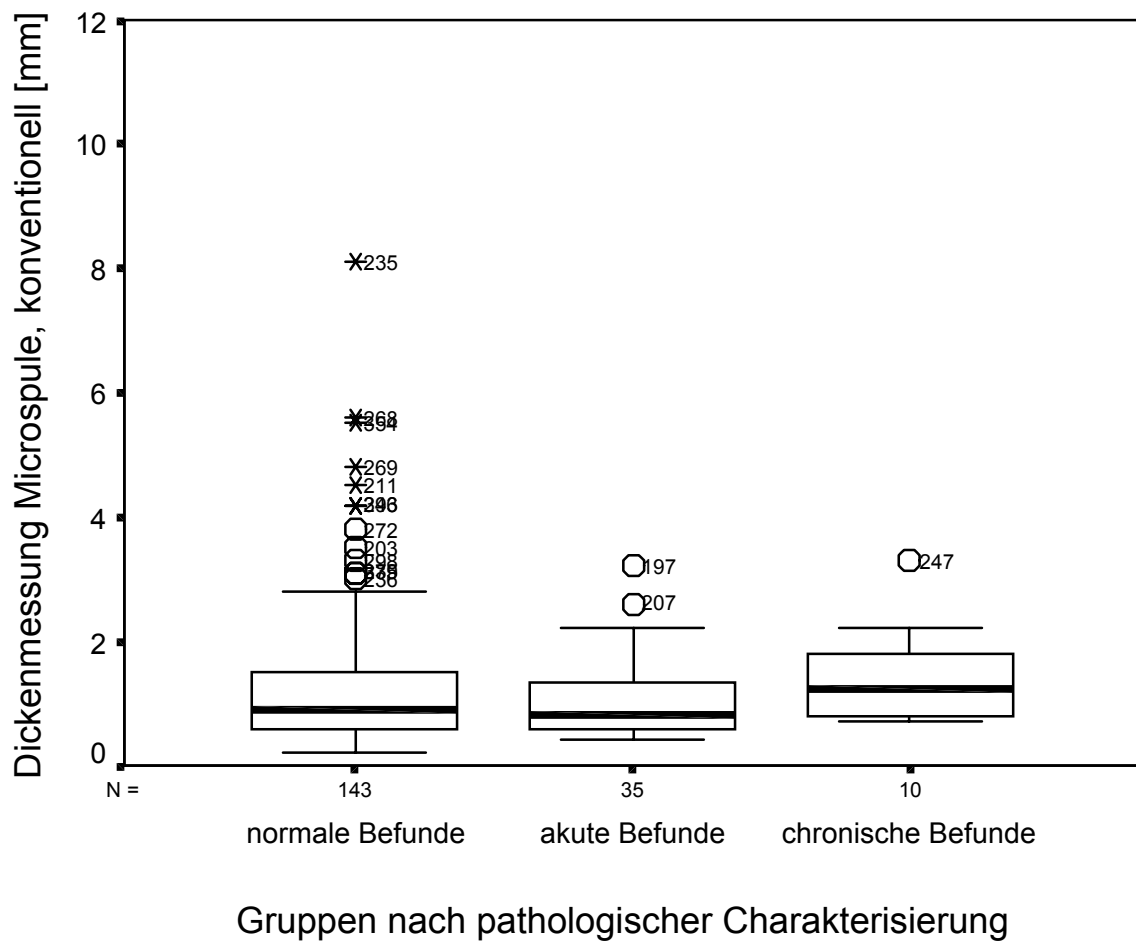


Abbildung 34: Mikropsule, konventionelle Auswertung (Numaris), Minimum; Boxplot der gemessenen minimalen Darmwanddicken; Erhebung an jedem vermessenen Darmabschnitt (mehrere Befunde pro Tier); Klassifikation nach pathologischem Befund; Kreise: Ausreißer, Sterne: Extremwerte.

Die Mediane der Darmwanddicken liegen bei den normalen Befunden bei 0,9 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 0,6 mm bzw. 1,5 mm, bei den prädominant akuten Befunden bei 0,80 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 0,6 mm bzw. 1,4 mm und bei den prädominant chronischen Befunden bei 1,2 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 0,7 mm bzw. 1,9 mm.

4.5.7 Mikropsule, DICOM-Auswertung, Darmwandminima

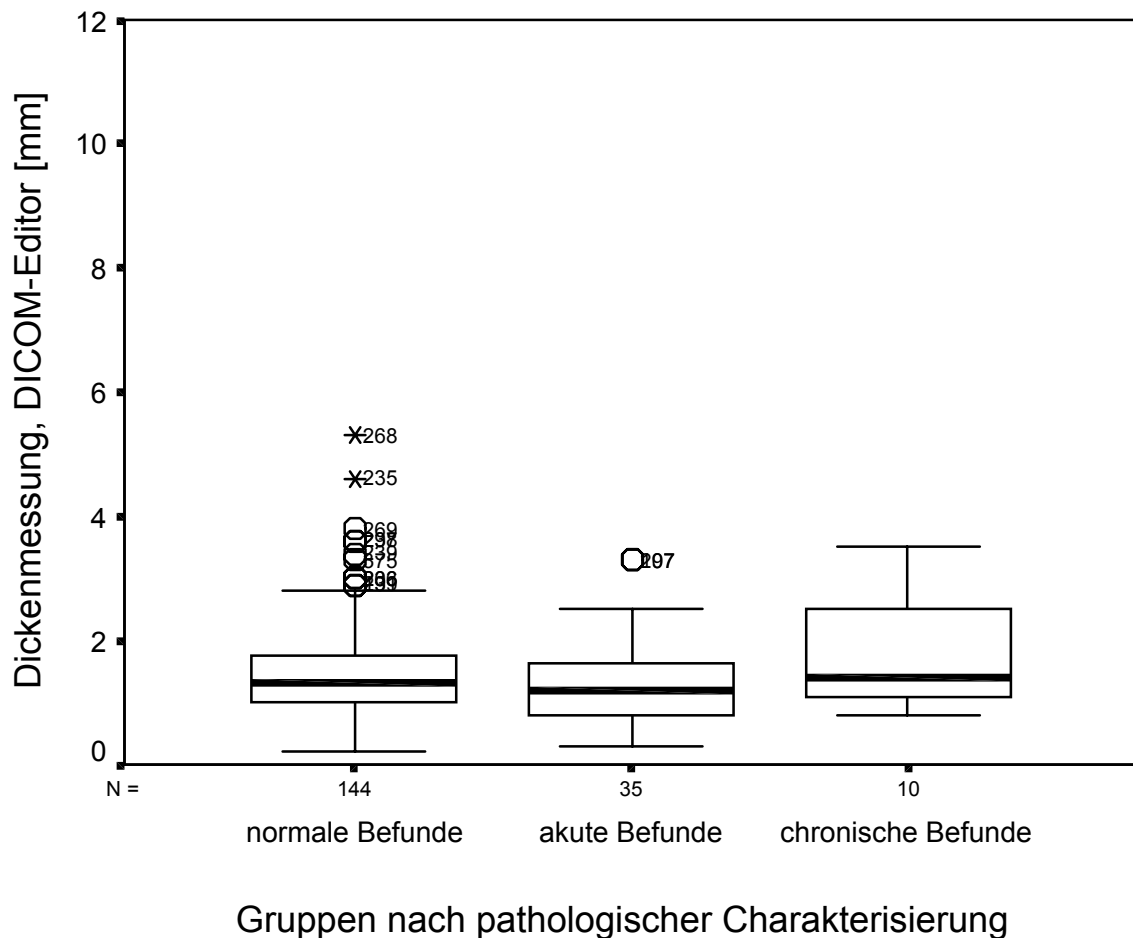


Abbildung 35: Mikropsule, DICOM-Editor, Darmwanddicken [mm] Minimum; Boxplot der gemessenen maximalen Darmwanddicken; Erhebung an jedem vermessenen Darmabschnitt (mehrere Befunde pro Tier); Klassifikation nach pathologischem Befund; Kreise: Ausreißer, Sterne: Extremwerte.

Die Mediane der Darmwanddicken liegen bei den normalen Befunden bei 1,3 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 1,0 mm bzw. 1,7 mm, bei den prädominant akuten Befunden bei 1,2 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 0,8 mm bzw. 1,7 mm und bei den prädominant chronischen Befunden bei 1,4 mm mit einem 25/75 %-Quartil von 1,0 mm bzw. 2,7 mm.

4.5.8 Zugehöriger Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test

Der Kruskal-Wallis-Test ergibt lediglich für die Gruppe der Pathologie statistisch signifikante Unterschiede (Asymptotische Signifikanz für Pathologie 0,031), jedoch nicht für die Gruppe der Mikropsule, konventionelle Auswertung (Asymptotische Signifikanz 0,240) und Mikropsule, DICOM-Auswertung (Asymptotische Signifikanz 0,246).

In der Unteranalyse der einzelnen Befund-Gruppen der Pathologie im Mann-Whitney-U-Test finden sich für die Gruppe Pathologie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Befunden normale Befunde und chronische Befunde (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,009) sowie akute Befunde und chronische Befunde (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,017). Kein signifikanter Unterschied findet sich zwischen normalen Befunden und akuten Befunden (Asymptotische, 2-seitige Signifikanz 0,794). Dabei enthält die Gruppe der chronischen Befunde durchschnittlich die größeren Darmwanddicken.

4.6 Schichtdifferenzierung

Eine visuelle Differenzierung einzelner Darmwandschichten (Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis, Tunica serosa) gelingt in der Mikrospulenmessung nicht.

4.7 Darmwand-Profilauswertung (DICOM)

4.7.1 Gruppierte Häufigkeiten des SNR-Maximums

Alle mittels DICOM-Editor gemäß Kapitel 3.4.3 vermessenen transmuralen Darmwandprofile werden durch eine relative Skala aus 20 prozentual auf die Gesamtlänge bezogenen, gleichgroßen Einzelabschnitten normiert. Für die einzelnen Darmabschnitte ab ano wurde der Ort des größten Signalintensitätswertes erfaßt und in einem Diagramm dargestellt.

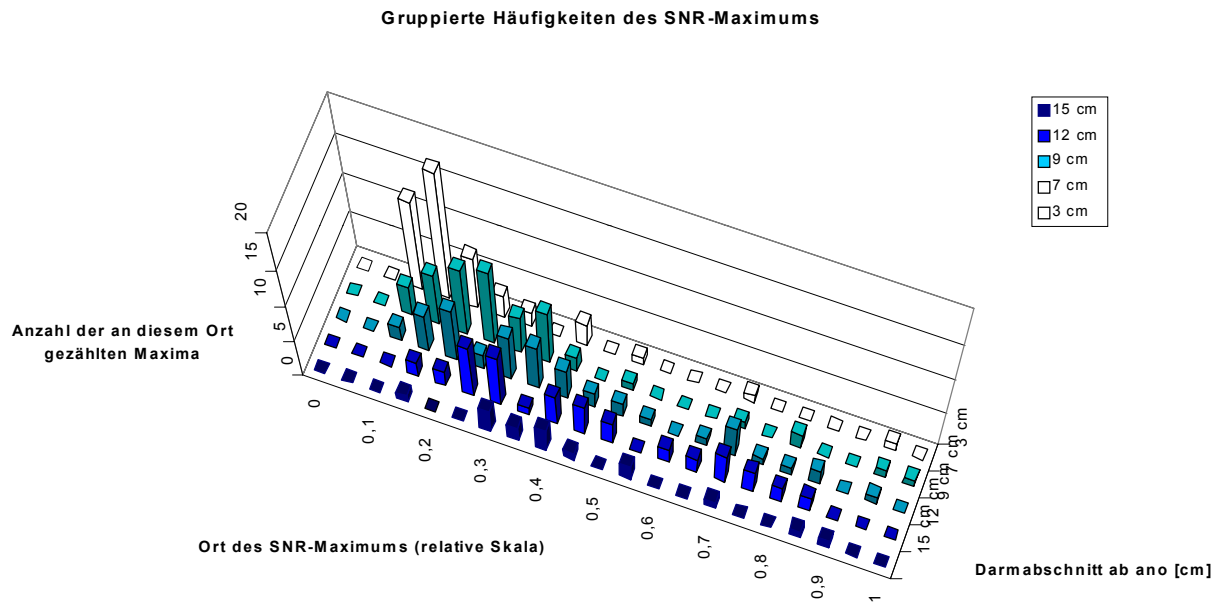

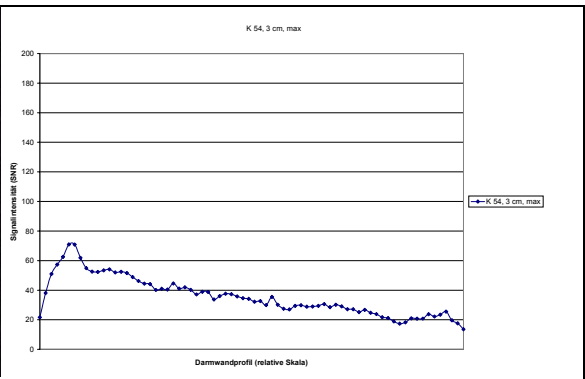

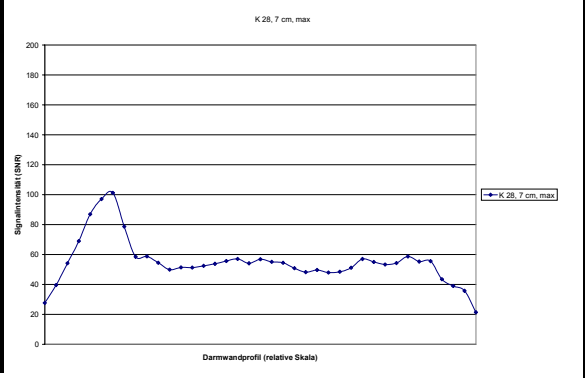

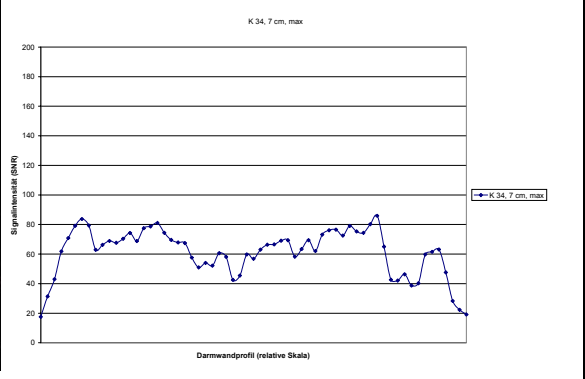



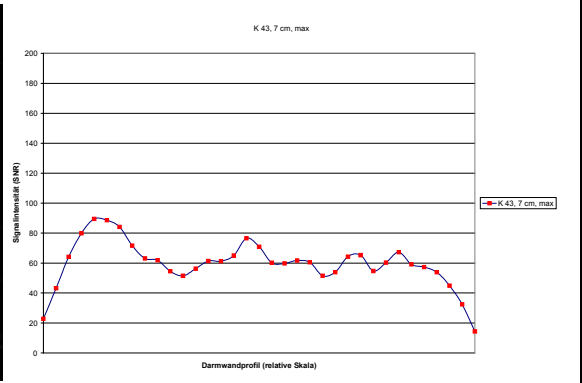
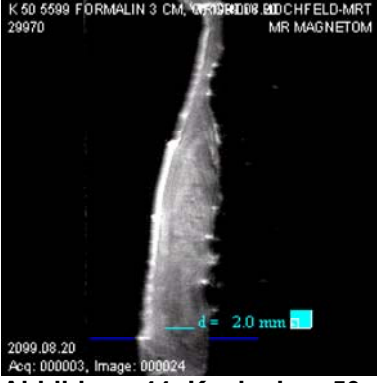
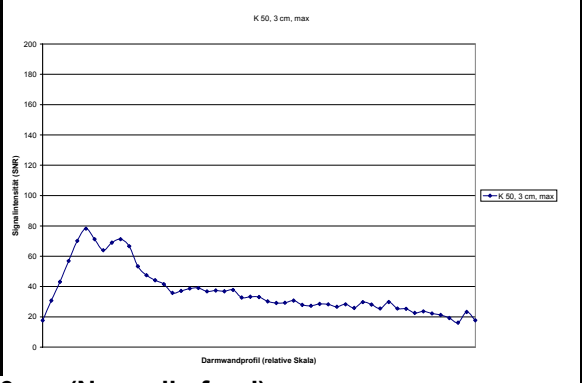
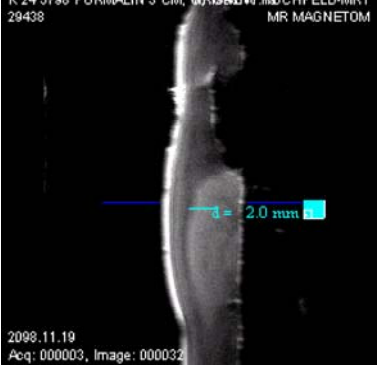
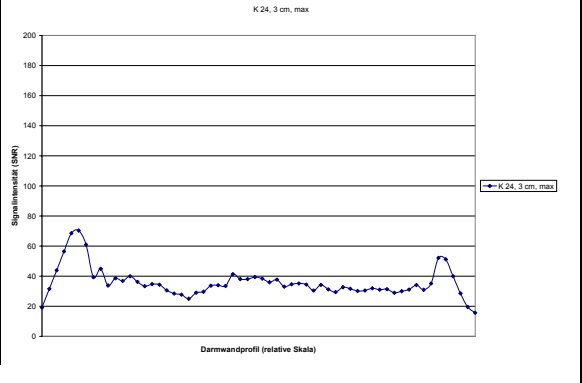
Abbildung 36: Gruppierte Häufigkeiten des SNR-Maximums. Transmurale Darmwandprofile, die durch eine relative Skala aus 20 prozentual auf die Gesamtdarmwandlänge bezogenen, gleichgroßen Einzelabschnitten normiert wurde (0 = Intestinal-luminale Seite, 1 = Adventitia/Serosa-Seite) aufgeschlüsselt nach den einzelnen Darmabschnitten ab ano. Dargestellt wird die Anzahl der an diesem Ort gezählten Maxima.

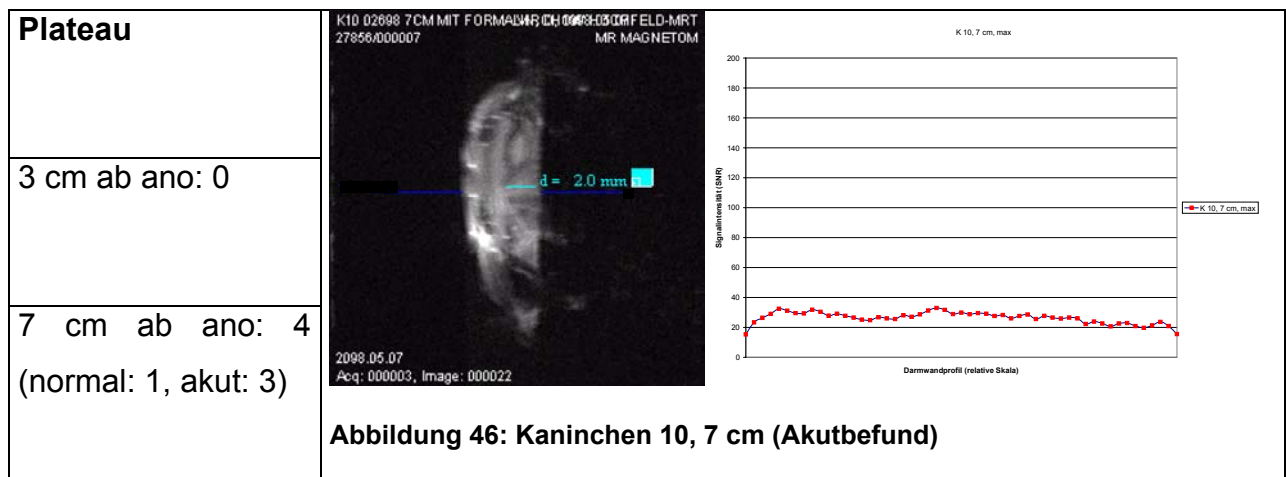
4.7.2 Differenzierung der Profilarten durch die MRT-Messung

Die nach Kapitel 3.4.3 erstellten transmuralen Darmwandprofile der Darmabschnitte 3 cm und 7 cm ab ano werden wie in Abbildung 18 mit dem zugehörigen MRT-Bild zusammengeführt und visuell-subjektiv in verschiedene Profilkategorien eingeordnet. Die einzelnen Eintragungen werden nach Darmabschnitten aufgeschlüsselt aufsummiert.

Profiltyp	Referenzbeispiel
1er-Peak 3 cm ab ano: 1 (normal: 1) 7 cm ab ano: 0	<div data-bbox="499 322 882 689"> </div> <div data-bbox="890 322 1457 689"> </div> <p data-bbox="499 723 1145 757">Abbildung 37: Kaninchen 14, 3 cm (Normalbefund)</p>
2er-Peak 3 cm ab ano: 4 (normal: 4) 7 cm ab ano: 9 (normal: 8, akut: 1)	<div data-bbox="499 786 882 1182"> </div> <div data-bbox="890 786 1457 1182"> </div> <p data-bbox="499 1216 1145 1249">Abbildung 38: Kaninchen 33, 7 cm (Normalbefund)</p>
3er-Peak 3 cm ab ano: 4 (normal: 4) 7 cm ab ano: 0	<div data-bbox="499 1272 882 1668"> </div> <div data-bbox="890 1272 1457 1668"> </div> <p data-bbox="499 1675 1145 1709">Abbildung 39: Kaninchen 36, 3 cm (Normalbefund)</p>

Anfangspeak mit Abfall	<div data-bbox="497 239 877 616">  <p>K 54 6199 FORMALIN 3 CM, VERBODEN BOCHFELD-MRT 29980 MR MAGNETOM 2009.08.22 Acq: 000003, Image: 000031</p> </div> <div data-bbox="877 239 1466 616">  <p>K 54, 3 cm, max Signalintensität (SNR) 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 Darmwandprofil (relative Skala)</p> </div> <p>Abbildung 40: Kaninchen 54, 3 cm (Normalbefund)</p>
Anfangspeak mit Plateau	<div data-bbox="497 714 877 1090">  <p>K 28 6998 FORMALIN 7 CM, VERBODEN BOCHFELD-MRT 29570 MR MAGNETOM 2008.12.07 Acq: 000003, Image: 000023</p> </div> <div data-bbox="877 714 1466 1090">  <p>K 28, 7 cm, max Signalintensität (SNR) 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 Darmwandprofil (relative Skala)</p> </div> <p>Abbildung 41: Kaninchen 28, 7 cm (Normalbefund)</p>
Mehrfachpeak	<div data-bbox="497 1184 877 1561">  <p>K 34 0399 FORMALIN 7 CM, VERBODEN BOCHFELD-MRT 29338 MR MAGNETOM 2009.04.17 Acq: 000003, Image: 000024</p> </div> <div data-bbox="877 1184 1466 1561">  <p>K 34, 7 cm, max Signalintensität (SNR) 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 Darmwandprofil (relative Skala)</p> </div> <p>Abbildung 42: Kaninchen 34, 7 cm (Normalbefund)</p>

Mehrfachpeak mit Plateau	<div data-bbox="502 257 880 638"> <p>K 43 3399 FORMALIN 7 CM, VUBR0008 HOCHFELD-MRT 29610 MR MAGNETOM</p>  <p>2009.06.15 Acq: 000003, Image: 000024</p> </div> <div data-bbox="880 257 1466 638"> <p>K 43, 7 cm, max</p>  </div> <p>Abbildung 43: Kaninchen 43, 7 cm (Akutbefund)</p>
2er-Peak mit Abfall	<div data-bbox="502 723 880 1104"> <p>K 50 5599 FORMALIN 3 CM, VUBR0008 HOCHFELD-MRT 29970 MR MAGNETOM</p>  <p>2009.08.20 Acq: 000003, Image: 000024</p> </div> <div data-bbox="880 723 1466 1104"> <p>K 50, 3 cm, max</p>  </div> <p>Abbildung 44: Kaninchen 50, 3 cm (Normalbefund)</p>
2er-Peak mit Plateau	<div data-bbox="502 1171 880 1552"> <p>K 24 5798 FORMALIN 3 CM, VUBR0008 HOCHFELD-MRT 29438 MR MAGNETOM</p>  <p>2008.11.19 Acq: 000003, Image: 000032</p> </div> <div data-bbox="880 1171 1466 1552"> <p>K 24, 3 cm, max</p>  </div> <p>Abbildung 45: Kaninchen 24, 3 cm (Normalbefund)</p>



4.8 Darmwand-Profilauswertung nach pathologischen Daten

Die pathologischen Befunde gemäß Kapitel 3.4.1 werden bei 3 cm und 7 cm ab ano bezüglich der Aspekte Präparatbreite, Architekturstörungen, Kryptenabszesse, Schleimretention, Entzündungszellinfiltration, Erosionen, Ulcerationen, Granulome, Granulation, Riesenzellen, Pseudopolypen, Hyperplasie, Fibrose, lymphatische Aggregate, Ödeme und Nekrose durch die Pathologie bewertet und für beide Bestimmungsorte getrennt ausgewertet. Die Bewertung von befundfrei bis ++++ wird in einen numerischen Score von 0 bis 5 überführt.

Nach den Kategorien „normaler“, „akuter“ und „chronischer“ Befund getrennt werden die in den einzelnen Aspekten vergebenen Wertungspunkte aufsummiert und in Bezug zu der Anzahl möglicher Fälle analysiert. Bestimmt wird die durchschnittliche Anzahl von Einträgen pro Aspekt und die durchschnittliche Punktzahl pro Aspekt.

Tabelle 5: Wertekumulation Darmwand-Profilauswertung nach pathologischen Daten, 3 cm ab ano

3 cm	Normale Befunde		Akute Befunde		Chron. Befunde	
	Durchschnittliche Fallzahl	Durchschnittlicher Punktwert	Durchschnittliche Fallzahl	Durchschnittlicher Punktwert	Durchschnittliche Fallzahl	Durchschnittlicher Punktwert
Präparatbreite	0	0	0	0	0	0
Architekturstörungen	0	0	0,2	0,2	0	0
Kryptenabszesse	0	0	0	0	0,33	0,66
Schleimretention	0,21	0,29	0	0	0	0
Entzündungszellinfiltration Lamina Propria-Lokalisation	0,02	0,04	0,4	1,2	1	3,33
Entzündungszellinfiltration Schleimhautlokalisation	0,58	1	1	1,8	1	3
Erosionen	0	0	0	0	0,33	1
Ulcerationen	0	0	0,2	0,8	1	3,66
Granulome	0	0	0,2	0,4	0	0
Granulation	0	0	0	0	0,66	1,66
Riesenzellen	0	0	0,2	0,4	0	0
Pseudopolypen	0	0	0	0	0	0
Hyperplasie	0	0	0	0	0	0
Fibrose	0,07	0,12	0	0	0,33	0,66
lymphatische Aggregate	0,31	0,63	0,2	0,4	0,33	0,66
Ödeme	0,12	0,24	0,2	0,6	0,33	0,66
Nekrose	0	0	0,2	0,6	0,66	2

Tabelle 6: Wertekumulation Darmwand-Profilauswertung nach pathologischen Daten, 7 cm ab ano

7 cm	Normale Befunde		Akute Befunde		Chron. Befunde	
	Durchschnittliche Fallzahl	Durchschnittlicher Punktwert	Durchschnittliche Fallzahl	Durchschnittlicher Punktwert	Durchschnittliche Fallzahl	Durchschnittlicher Punktwert
Präparatbreite	0	0	0	0	0	0
Architekturstörungen	0,12	0,17	0	0	0	0
Kryptenabszesse	0	0	0,12	0,25	0	0
Schleimretention	0,19	0,31	0,12	0,25	0	0
Entzündungszellinfiltration Lamina Propria-Lokalisation	0,19	0,41	0,62	1,75	0	0
Entzündungszellinfiltration Schleimhautlokalisation	0,63	1,19	1	2,62	0	0
Erosionen	0,09	0,17	0,37	0,62	1	4
Ulcerationen	0,02	0,04	0,5	1,75	0	0
Granulome	0	0	0	0	0	0
Granulation	0,04	0,09	0,12	0,25	1	4
Riesenzellen	0	0	0	0	0	0
Pseudopolypen	0	0	0	0	0	0
Hyperplasie	0,02	0,02	0	0	0	0
Fibrose	0,07	0,07	0	0	0	0
lymphatische Aggregate	0,34	0,65	0,5	1	1	3
Ödeme	0,04	0,07	0	0	1	1
Nekrose	0	0	0,12	0,37	0	0

5. Diskussion

Es soll überprüft werden, ob das MRT mit der Pathologie als Referenzuntersuchung die Darmwand in ihrer Dicke und gegebenenfalls auch in den Einzelschichtdifferenzierungen korrekt wiedergibt. Ferner, ob einzelne Entzündungsschweregrade bestimmte Signalprofile bevorzugen.

5.1 Stabilität des Meßverfahrens

Grundvoraussetzung für einen Vergleich zwischen Pathologie und den MRT-Messungen ist ein stabiles Meßverfahren, besonders vor dem technischen Hintergrund der MRT-Messung, die keine absoluten Signalwerte, wie z. B. die Hounsfield-Einheiten beim CT kennt. Aus dieser Problematik werden alle quantitativ vermessenen Signalintensitäten als SNR zum Hintergrundrauschen durch die Standardabweichung einer in der Umgebungsluft gelegten ROI ins Verhältnis gesetzt (vgl. 1.3.3), somit normiert und einer quantitativen oder statistischen Untersuchung zugänglich gemacht. Wie die Überprüfung unter 4.2 in Abbildung 22 zeigt, weisen die in 687 ROI Messungen bestimmten Daten, besonders bezüglich der Standardabweichung eine nur kleine Streuung auf. Das MRT ist folglich ein stabiles Meßverfahren, weitere Meßanalysen sind daher möglich.

5.2 Dickenmessung mit konventionellem Numaris[®]-Editor

Im Vergleich mit der Pathologie erreicht die Auswertung am konventionellen Editor in der Korrelationsanalyse einen Koeffizienten von $\rho=0,850$ (vergleiche 4.4.1 und 4.4.2). Es ist daher davon auszugehen, daß die Mikrospulenmessung die Darmwanddicke adäquat wiedergibt.

Da in klinischen Untersuchungen der Patienten zumeist nur der Ort der größten Darmwandverdickung, der in der Bildgebung zumeist am auffälligsten ist, vermessen wird, erfolgt eine den Verhältnissen bei Untersuchungen an humanen Patienten angepaßte Betrachtung. Es werden nur die jeweils maximalen Darmwanddicken-Befunde pro Tier korreliert. Hierbei ergibt sich ein nur geringfügig reduzierter Koeffizient von $r=0,804$. Somit kann festgestellt werden, daß das MRT auch bei einer solchen

Auswertung das pathologische Korrelat adäquat darstellt. Dieses Versuchsergebnis deckt sich mit den Erfahrungen von Paley et al.⁷⁸ und Shoenut et al.¹⁰¹

5.3 Halbautomatische, algorithmische Auswertung mit DICOM-Editor

Auch der Vergleich der mittels DICOM-Editor nach Algorithmus ausgewerteten MRT-Bilder zeigt eine gute Korrelation (vergleiche 4.4.3 und 4.4.4) und weist auf eine gute Wiedergabe der Morphologie in der Bildgebung hin. Es ergibt sich ein Koeffizient von $r=0,843$.

Für eine den Verhältnissen bei Untersuchungen an humanen Patienten angepaßte Betrachtung werden wiederum nur die jeweils maximalen Darmwanddicken-Befunde pro Tier korreliert, da bei der Messung am Patienten häufig nur die größte Darmwandverdickung berücksichtigt wird. Hierbei ergibt sich leider nur ein Koeffizient von $r=0,488$. Besonders schlecht korrelieren hier die normalen Befunde mit $r=0,402$. Tendenziell ermittelt der DICOM-Editor bei den normalen Befunden im Verhältnis zu der als Referenz angesetzten Morphometriemessungen der Pathologie zu hohe Darmwanddicken.

Zusammenfassend ergibt sich die Feststellung, daß das MRT die Darmwand in ihrer Dimension qualitativ und quantitativ darstellen kann. Die Ortsfestlegung der Dickenmessung gestaltete sich als schwierig, da es innerhalb eines Aufnahmeschnitts im MRT bzw. Gewebeprobenschnitt in der Pathologie eine große Variabilität der Darmwanddicke gab. Lediglich eine strikte Definition und die Auswertung nach den im Kapitel 3.4 aufgeführten Kriterien eröffnete die Möglichkeit, vergleichbare Meßwertpaare zu erfassen.

Auch die rechnergesteuerte Dickenmessung lieferte eine gute Korrelation, auch wenn sie nicht ganz an die der manuellen Auswertung heranreichte. Andere Arbeitsgruppen wie Madsen et al.^{63, 65} berichten über die Möglichkeit, die Darmwanddicke durch einen standardisierten Auswerte-Algorithmus nach der Methode der Signalintensitätsgrenzwertbildung auszuwerten, die auch in ähnlicher Weise unter 3.4.3 zum Einsatz kommt.

Insgesamt kann man jedoch feststellen, daß die Auswertung der Darmwanddicken nach Algorithmus vielversprechende Ergebnisse liefert und ein Einsatz von computergestützter Editorsoftware an MRT-Auswertungskonsolen bei humanen Patienten möglich erscheint. Diese Editorsoftware könnte die Auswertung von Patienten

mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beschleunigen und die Dokumentation der Darmwanddicke als Parameter für den Krankheitsverlauf ermöglichen.

5.4 Darmwanddickenvergleich in Abhängigkeit vom histologischen Befund

Im Vergleich der je nach Verfahren bestimmten transmuralen Darmwanddicken (Pathologie: Morphometriegerät, MRT: konventionell durch Numaris[®]-Editor oder per Algorithmus als DICOM-Bild) mittels Kruskal-Wallis- bzw. Mann-Whitney-U-Test zeigt sich bei den maximalen Darmwandquerschnitten eine signifikant größere Darmwanddicke der histologisch als prädominant chronisch eingestuften Kaninchendärme in allen drei Verfahren (Pathologie, konventionelle MRT-Auswertung, per Algorithmus im DICOM-Editor ausgewertetes Bild) (vergleiche 4.5.1 bis 4.5.4). Bei den minimalen Darmwanddicken zeigte sich eine signifikant größere Darmwanddicke nur in den in der Pathologie ausgewerteten Darmwandquerschnitten (vergleiche 4.5.5 bis 4.5.8). Problematisch ist in der vorliegenden Untersuchung der minimalen Darmwanddicken allerdings, daß bei den transmuralen Darmwandminima die Dicken (z. B. Median bei den normalen Befunden bei 0,82 mm, bei den prädominant akuten Befunden bei 0,79 mm und bei den prädominant chronischen Befunden bei 1,25 mm) bei der MRT-Messung nur noch um den Bereich einer Zehnerpotenz über der Auflösungsgrenze der Mikrospulenmessung von 0,1 mm liegt (vgl. 1.3.2).

Es zeigt sich insgesamt jedoch in der durchgeführten experimentellen Untersuchung die Tendenz einer Wandverdickung bei prädominant chronisch entzündlichen Darmbefunden. Diese Beobachtung ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Shoenut¹⁰⁰. Zu beachten ist, daß sich die Intervalle der in den Gruppen (normaler, prädominant akuter und prädominant chronischer Befund) aufgetretenen Darmwanddicken überlappen. Für die in der Pathologie vermessenen maximalen Darmquerschnitte betrugen die 10 %/90 %-Quantile für die Gruppe der normalen Befunde 1,08 mm/6,11 mm, für die der prädominant akuten Befunde 1,24 mm/5,75 mm und für die prädominant chronischen Befunde 1,67 mm/11,25 mm. Es zeigt sich somit eine deutliche Intervallüberlappung aller drei Gruppen (vergleiche 4.5.1).

Es ist daher zum Teil nicht möglich, aus dem vermessenen Darmwandquerschnitt alleine auf seine Befundzugehörigkeit zu schließen. Ferner stellt die Darmwandverdickung nur einen **Teilaspekt** in der histologisch-pathologischen

Beurteilung, der um weitere makroskopische und zusätzlich mikroskopische Befunde ergänzt wird. Erst die Kombination mehrerer Einzelkriterien erlaubt die Einschätzung des Entzündungsgrades.

Aus der Tatsache, daß die Darmwanddickenmessung auch mittels DICOM-Messung halbautomatisiert durch Algorithmen mit Signifikanz gelingt, ergibt sich ein vielversprechender Ansatz, die Darmwanddickenmessung bei Patienten mit einem Auswertungsprogramm durchzuführen. Da Veränderungen der Darmwanddicke Einfluß auf die Patiententherapie haben kann, besteht die Möglichkeit, diese zeitsparend und präzise an einer Auswertekonsole durchzuführen und die Einsatzhäufigkeit der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu erhöhen.

5.5 Schichtdifferenzierung

Eine Differenzierung einzelner Darmwandschichten (Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis, Tunica serosa) gelingt in der Mikrospulenmessung nicht. Dies deckt sich mit den Problemen anderer Arbeitsgruppen, denen es auch in den T₁-Sequenzen nicht möglich war, die Darmwandschichten lückenlos zu erfassen. Bei Schnall et al. erschien beispielsweise bei einem Vergleich von 36 Patienten mit rektalen Tumoren, die eine MRT-Untersuchung mit endorektaler Sonderspule vor einer Resektion des Tumors erhielten, auf den T₁-Messungen die Rektumwand fast homogen mit einer niedrigen bis intermediären Signalintensität. Eine Schichtdifferenzierung in den T₁-Sequenzen war also nicht möglich.⁹³ Auch Heindel et al. konnten bei einer ähnlichen Rektumuntersuchung keine Schichtdifferenzierung, z. B. die Abgrenzung der Lamina muscularis in den T₁-Sequenzen erreichen.³⁶ Dies ist kongruent zu den Berichten von Imai et al., wo in T₁-gewichteten Sequenzen Mucosa, Submucosa, Muscularis propria und Subserosa nur in Ausnahmefällen differenzierbar waren.⁴¹ Lediglich Chou et al. beschreiben in einer Untersuchung gastrointestinaler Lymphome im MRT eine Abgrenzbarkeit der Muskulatschicht zwischen der verdickten Mucosa/Submucosa und dem extramuralen Fettgewebe im Dünndarm auf T₁-gewichteten Spinechosequenzen. Allerdings war dies nicht in allen Fällen möglich.¹⁷ Die Formalinfixierung selbst hat nur einen geringen, allenfalls leichten Einfluß auf die Signalintensität. Imai et al. stellten bei der MRT-Untersuchung von drei rektalen Resektaten fest, daß lediglich in T₂-Sequenzen die Signalintensität der Muscularis propria der unfixierten Präparate etwas

höher war im Vergleich zu den formalinfixierten, wo hingegen der Kontrast zwischen Submucosa und Muscularis propria bei den unfixierten Präparaten reduziert war.⁴¹

Ein Signalkontrast ist jedoch für die Detektion unterschiedlicher Gewebsschichten eine Grundvoraussetzung (1.3.4).

Die Detektion unterschiedlicher Darmwandsignalintensität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Vergleich zu Gesunden gelang nur wenigen Arbeitsgruppen: Andrea Giovagnoni et al. untersuchten von 16 Patienten mit Totalcolectomie wegen schwerer Colitis ulcerosa Gewebeproben aus dem Colon und 6 Autopsiecolongewebeproben von Patienten ohne Darmerkrankungen im MRT und verglichen die Ergebnisse mit denen aus der makroskopischen und mikroskopischen Histologie. Ferner wurden 24 Patienten mit der Diagnose Colitis ulcerosa, deren Erkrankungsstatus klinisch-endoskopisch mit Histologie bestimmt wurde (19 Fälle aktive Colitis ulcerosa, 3 inaktive Fälle) im MRT untersucht und mit den Bildern von insgesamt 61 Patienten ohne Colitis ulcerosa verglichen, die in gleicher Technik erstellt wurden. Die Arbeitsgruppe fand in der in-vitro-Studie in T₁-gewichteten Aufnahmen bei Gewebeproben von Colitis ulcerosa-Patienten im Vergleich zu den Proben gesunder Patienten ein irregulär hyperintenses Signal in der Tunica mucosa und Tela submucosa, mit der dünnen hypointensen Linie der Muscularis mucosa dazwischen. In den Gewebeproben nicht Erkrankter war eine Schichtdifferenzierung nicht möglich. Ferner fand sich bei den Erkrankten eine zum Teil architektonisch irreguläre Verdickung von Tunica mucosa, Tela submucosa und Tunica muscularis propria. Bei den in-vivo-Aufnahmen zeigte sich bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit inaktiver Colitis ulcerosa höhere Signalintensität der oberflächlichen Darmwandschichten.²

Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß die Auflösungsgrenze der MRT-Mikrospule lediglich 0,1 mm beträgt. Vergleicht man sie mit der durchschnittlichen, maximalen, bei 12 cm ab ano in der pathologischen Morphometrie vermessenen transmuralen Darmwanddicke von 1,13 mm, so zeigen sich hier Schwierigkeiten, die Darmwand weiter in ihre einzelnen Gewebeschichten aufzulösen, da die Mikrospule lediglich in der Lage ist, ungefähr eine Zehnerpotenz stärker aufzulösen, als die Darmwand insgesamt transmural dick ist.

Die Dimensionen der morphometrisch vermessenen Kaninchendarmwanddicken sind konform zu den Ergebnissen von Snipes, der in unterschiedlichen Kaninchendarmabschnitten wie Colon, Caecum, etc. die Dicke der Einzelschichten

bestimmte. Die mikroskopisch ausgemessene Gesamtdarmwanddicke des Colons eines Hauskaninchens gab er mit 1,365 mm (aufgeschlüsselt in die einzelnen Schichten mit Angabe der Standardabweichung: Tunica mucosa: 0,700 mm \pm 0,113 mm; Tunica submucosa: 0,103 mm \pm 0,065 mm; Tunica muscularis: 0,561 mm \pm 0,224 mm) an.¹⁰²

Es ist daher nur schwer möglich, mit der in der Dissertation durchgeführten Meßtechnik der Microspule beispielsweise die Tunica submucosa zu erfassen, da ihre Dicke sich in der Dimension eines Meßpixels bewegt. Dabei kommt es oft auch zu Überschneidungsartefakten, denn Gewebsübergänge werden lagebedingt oft von zwei benachbarten Pixeln vermessen.

5.6 Darmwand-Profilauswertung (DICOM)

5.6.1 Gruppierte Häufigkeiten des SNR-Maximums

Die gruppierte Häufigkeit des SNR-Maximums im Diagramm zeigt, daß sich die Intensitätsmaxima der Darmwand eher auf der luminalen Seite befinden. Innerhalb der luminalen Hälfte befinden sich bei 3 cm 95 %, bei 7 cm 90 %, bei 9 cm 76 %, bei 12 cm und 15 cm 66 %. Innerhalb des dem Darmlumen zugewandten Drittels finden sich bei 3 cm sogar 87 % und bei 7 cm 71 %.

Dies ist ein vielversprechender Ansatz, da er auf eine gute Abgrenzbarkeit der Darmwand zum intestinalen Lumen hinweist, besonders, wenn im Magen-Darm-Trakt negative MRT-Kontrastmittel wie superparamagnetische Eisenoxide (z. B. orale, magnetische Partikel), diamagnetische Wirkstoffe (z. B. Bariumsulfat oder Tonerden wie Kaolin oder Bentonit) oder Perfluorcarbone und Gase (z. B. Luft, Kohlenstoffdioxid) zum Einsatz kämen, die das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zwischen Darmwand und Lumen erhöhen.⁷⁸

5.6.2 Differenzierung der Profilarten durch die MRT-Messung

Die Profilauswertung mittels im DICOM-Editor erstellten transmuralen Profile an den beiden für die Auswertung am geeignetsten erscheinenden Stellen, 3 cm und 7 cm ab ano gemessen, ergibt eine mögliche Klassifikation der Profile in 10 verschiedenen Typen: 1er-Peak, 2er-Peak, 3er-Peak, Anfangspeak mit Abfall, Anfangspeak mit Plateau, Mehrfach-/Polypeak, Mehrfach-/Polypeak mit Plateau, 2er-Peak mit Abfall, 2er-Peak mit Plateau und Plateau. Diesen Klassen werden die Befunde nach den Subkategorien „normal“, „prädominant akut“ und „prädominant chronisch“ diversifiziert zugeordnet. Es

kann hierbei keine signifikant überprüfbare Präferenz einzelner Subkategorien für eine bestimmte Profilart gefunden werden. Es ergeben sich aber für einige Kategorien bevorzugte Profile. Bei 3 cm bevorzugt der Befund „prädominant akut“ den Mehrfach-/Polypeak (4 von 5 Fällen), der Befund „prädominant chronisch“ den Anfangspeak mit Abfall (3 von 3 Fällen). Für 7 cm ergeben sich für „prädominant akut“ die Häufung in den Befunden Mehrfach-/Polypeak (3 von 8 Fällen) und Plateau (3 von 8 Fällen), für „prädominant chronisch“ kann keine Häufung festgestellt werden, da den Profiltypen Anfangspeak mit Plateau und Mehrfachpeak mit Plateau jeweils genau ein Fall zugeordnet wird.

5.7 Darmwand-Profilauswertung nach pathologischen Daten

Nach den Kategorien „normaler“, „akuter“ und „chronischer“ Befund getrennt werden die in den einzelnen Aspekten vergebenen Wertungspunkte der Pathologie aufsummiert und in Bezug zu der Anzahl möglicher Fälle bzw. Punkte analysiert. Bestimmt wird die durchschnittliche Anzahl von Einträgen pro Aspekt und die durchschnittliche Punktzahl pro Aspekt.

In der Auswertung für 3 cm sind bei normalen Befunden eine Schleimretention bei „prädominant akuten“ Befunden Architekturstörungen, Granulome und Riesenzellen, bei „prädominant chronisch“ Kryptenabszesse, Erosionen, Ulcerationen, Granulation und Nekrose typisch.

Bei 7 cm findet sich für normale Befunde eine Häufung in den Kategorien Architekturstörungen, für „prädominant akute“ Befunde in den Kategorien Kryptenabszesse und Nekrosen und für „prädominant chronische“ Befunde Erosionen, Granulationen, lymphatische Aggregate und Ödeme.

In dieser Kumulation wird deutlich, daß die Diagnostik zwischen akutem und chronischem Befund nur aus der Auswertung von mehreren Aspekten erfolgen kann, da sich selbst bei den normal befundeten Darmabschnitten statistisch pathologisch Anomalien wie Schleimretention und Architekturstörungen finden.

5.8 Integration der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext

An die Diagnostik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden mehrere Forderungen gestellt.

- Sie soll die Art und den Status der Erkrankung zuverlässig erfassen. Damit verbunden ist die Forderung möglichst viele befallene Regionen (hier: Darmabschnitte) und extraintestinale Begleitbefunde (hier: Fisteln, Abszesse) zu detektieren.
- Sie soll das organische Korrelat adäquat wiedergeben, d. h. durch pathologische Untersuchungen zu validieren sein.
- Möglichst Treue zu klinisch etablierten und häufig angewandten Scores (CDAI, CAI, OI, SI) besitzen.
- Im Vergleich zu bereits etablierten, konventionellen Verfahren sollen mehr diagnostische Fragestellungen abgedeckt sein.
- Sie soll Erkrankungsverlauf und Therapieerfolg dokumentieren können.
- Die Qualität der Untersuchung soll vom Untersucher unabhängig und leicht reproduzierbar sein.
- Eine Auswertung soll einfach durchzuführen sein, möglichst durch vorher festgelegte, präzise beschriebene Grenzkriterien.
- Das Verfahren soll eine hohe Patientenakzeptanz und geringe Belastung haben, eventuell sogar ganz auf eine Patientenvorbereitung verzichten können oder an neuen Patientengruppen, bei denen die herkömmliche Diagnostik nicht anwendbar ist, einsetzbar sein.
- Das Diagnostikum soll ökonomisch sein.

Diese Anforderungen können durch die heute zum Einsatz kommenden Verfahren nur zum Teil erfüllt werden. Eine Weiterentwicklung der diagnostischen Mittel ist daher eine wesentliche Vorgabe der behandelnden Therapeuten.

Endoskopie

Die Endoskopie ermöglicht eine direkte Darstellung des Darmes, mit Ausnahme des Jejunums und proximalen Ileums, die für die gängigen Verfahren unerreichbar sind, mit der Möglichkeit der Biopsie für die pathologische Charakterisierung der Erkrankung.

In 30 % ist bei Morbus Crohn jedoch der Dünndarm völlig allein betroffen und entzieht sich damit der klassischen Endoskopie.¹¹⁶ Auch die Diagnostik von Fisteln gestaltet sich

als schwierig. Außerdem toleriert der Patient im hochakuten Schub seiner Erkrankung häufig nicht die inklusive der Vorbereitung belastende Untersuchung. Zusätzlich ist eine Endoskopie nicht komplikationsfrei; es besteht die Gefahr der Darmverletzung mit Blutung oder Perforation. Besonders kritisch ist bei der Colitis ulcerosa der akut fulminante Verlauf mit toxischem Megacolon. Hier sind sowohl die Coloskopie als auch der Colonkontrasteinlauf wegen der Gefahr der Perforation kontraindiziert.

Weiterhin problematisch ist die Tatsache, daß bei Morbus Crohn der Schweregrad des endoskopischen Befundes, ermittelt mit dem CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) nicht mit dem klinischen CDAI korreliert.^{79, 45, 115, 74} Diese Beobachtung bezieht sich sowohl auf die Erstdiagnostik, als auch auf eine erfolgreiche, medikamenteninduzierte Remission, bei der trotz niedrigerem CDAI noch endoskopisch schwere Befunde erhoben werden können. Auch bei der Colitis ulcerosa ergeben sich bezüglich der Endoskopie Schwierigkeiten: Hier korreliert der endoskopische Befund zwar mit der Krankheitsaktivität, die erreichte klinische Remission läßt sich jedoch nur in 70 % oder 50 % der Fälle endoskopisch-histologisch nachweisen.⁷ Truelove beschrieb bereits 1956, daß bei Patienten, die sich klinisch in Remission befanden, trotzdem gravierende histologische Veränderungen im Colon nachweisbar waren.¹

In der Arbeitsgruppe von Cellier et al. wurden 121 Patienten mit Morbus Crohn klinisch, laborchemisch und endoskopisch untersucht und die erhobenen Befunde CDAI, Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) und mehrere laborchemische Parameter wie Serumalbumin, Orosomucoid, C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit und Blutbild auf Korrelation überprüft. Es fand sich sowohl zwischen CDAI und CDEIS als auch zwischen CDEIS und laborchemischen Parametern keine Korrelation, die größer als $p=0,5$ war. Cellier deutete diese fehlende Korrelation dahin, daß die konventionelle Endoskopie bei Morbus Crohn lediglich oberflächliche Schleimhautveränderungen im Magen-Darmtrakt (bis auf Jejunum und proximalen Ileum) erfassen kann. Bei Morbus Crohn kommen jedoch auch transmurale, jejunale und extraintestinale Entzündungsmanifestationen vor, die der konventionellen Endoskopie entgehen, aber den klinischen Score CDAI beeinflussen.¹⁵

Außerdem stellen alle Endoskopie- und Bildgebungskapselverfahren nur den intraluminalen Darm dar und liefern keine Befunde, die transmural oder extraluminal liegen, wie z. B. Abszesse und Fisteln.

Diese Problematiken zeigen, daß die Endoskopie, obwohl sie häufig als Referenzuntersuchung eingesetzt wird, nicht alle Forderungen des Kliniklers erfüllt. Einzelne Darmabschnitte sind durch sie nahezu nicht zu erreichen und es fehlt ihr eine Beziehung zu den klinisch angewandten Scores. Bildgebende Verfahren sind daher auf jeden Fall notwendig, die die Endoskopie zum Teil ergänzen, zum Teil vollständig ersetzen.

Sonographie

Die Sonographie erfüllt die Anforderung nach einem preiswerten diagnostischen Verfahren, das eine Darstellung des Darmes erlaubt. Sie ist jedoch untersucherabhängig und erlaubt durch Luftüberlagerung und Stuhlverunreinigungen nur in seltenen Fällen eine vollständige Untersuchung des Darmes und weiterer, möglicherweise erkrankter Regionen (z. B. Retroperitoneum).

Insgesamt beträgt die Sensitivität der Sonographie bei veränderten Darmabschnitten nur ca. 70 %.⁴⁰ Andere Autoren geben für die Darstellung von Dünndarmstenosen (98 Patienten-Studie, prospektiv, geblendet) eine Sensitivität von 74,4 % bei einer Spezifität von 93,1 % an.⁶² Aufgeschlüsselt nach Ort wird eine Sensitivität für die Detektion einer Ileumstenose mit 84 %, für eine Colonstenose jedoch mit nur 58 % angegeben. Die für die Fistel- und Abszeßdiagnostik angegebenen Werte sind noch niedriger. Als Ursache für die mäßige Fisteldiagnostiksensitivität sahen die Autoren die Gasüberlagerung an.⁶² Außerdem korrelieren die sonographisch erfaßten Darmwandveränderungen nicht mit dem CDAI, da die Sonographie nicht im B-Bild unterscheiden kann, ob die entzündliche Veränderung narbig-residuenhaft oder noch floride ist.⁵⁶

Pradel et al. untersuchten geblendet 35 Patienten sonographisch durch hochauflösende Sonographie mit einem 5-10 MHz Schallkopf separat an fünf Orten (terminales Ileum, Caecum/Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Sigmoid) und korrelierten die Untersuchungsergebnisse mit Klinik, endoskopischen und radiologischen Befunden durch Enteroklyse. Es ergab sich in der Analyse Segment für Segment insgesamt für Darmwandverdickungen eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 93 %, bei allerdings sehr unterschiedlichen Quoten nach Schweregrad der Läsion. Für leichte und mittlere Verdickung betrug sie nur 52 %. Bei den 32 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurde in 91 % der Fälle in der hochauflösenden Sonographie wenigstens ein Segment korrekt als entzündlich detektiert.⁸¹

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Sonographie lediglich als ein ergänzendes diagnostisches Mittel eingesetzt werden kann. Besonders bei kleineren Läsionen bleiben ihre diagnostischen Fähigkeiten unbefriedigend.

Konventionelle Radiologie

Vorteilhaft bei den Durchleuchtungsuntersuchungen ist die Möglichkeit der Asservierung der Befunde auf Film sowie der Einsatz bei nicht passierbaren Stenosierungen. Von Nachteil ist die Abhängigkeit von der Patientencompliance, da der Patient bei der Technik des Freiprojizierens von Befunden hinsichtlich Lagerung mitarbeiten muß, sowie die vorhandene Strahlenexposition. Bei einer Enteroclyse wird die durchschnittliche Felddosis mit 5500 cGy/cm^2 ⁸⁷ bis 6800 cGy/cm^2 ³⁵, die durchschnittliche effektive Dosis mit $1,5 \text{ mSv}$ ³⁵, angegeben; für Deutschland wird für die Enteroklyse eine durchschnittliche Untersuchungsdosis von 16 mSv aufgeführt²⁵. Diese widersprüchliche Abweichung um eine Zehnerpotenz konnte durch Literaturangaben nicht geklärt werden.

Thoeni et al. ermittelten in einer Studie an insgesamt 50 Patienten eine durchschnittliche Hauteintrittsdosis von 123 mGy (Standardabweichung ± 60) für eine Enteroklyse und 46 mGy (Standardabweichung ± 21) für eine konventionelle, fraktionierte Bariumsulfatbrei-Darmpassage des Dünndarms.¹⁰⁹ Andere Autoren führen für einen Bariumsulfateinlauf eine durchschnittliche effektive Dosis von $7,69 \text{ mSv}$, bei einer Spannweite von $2,92$ bis $33,64 \text{ mSv}$, an.¹¹¹ Auch wenn die durchschnittliche Felddosis durch gepulste Durchleuchtung auf 602 cGy/cm^2 gesenkt werden kann⁵⁰, muß dies besonders vor dem Hintergrund des allgemein jüngeren Patientenguts im Reproduktionsalter kritisch gesehen werden. Z. B. erhalten feminine Patientinnen eine nicht unerhebliche Gonadendosis. Für maskuline Patienten wird bei Durchleuchtungsuntersuchungen des Magen-Darm-Traktes eine Gonadendosis von bis zu $0,71 \text{ mGy}$ ⁵⁴ vermerkt. In einem retrospektiven Vergleich mit der Ileoendoskopie im Rahmen einer Coloskopie erreichte die Enteroklyse insgesamt lediglich eine Sensitivität von 68% , bei einer Spezifität von 91% . Besonders endoskopisch als leicht klassifizierte Veränderungen (50%) wurden übersehen, weniger die als schwer eingeschätzten (27%). Ferner wurde deutlich, inwiefern die Untersuchungsqualität die Befunddetektion beeinflusst: bei guter Untersuchungsqualität war die Sensitivität mit 91% und einer Spezifität von 100% deutlich besser.^{94, 110} Außerdem ist es nicht möglich, mit den Durchleuchtungstechniken transmurale Weichgewebsveränderungen

aufzulösen.⁵ Es gelingt nicht immer, die Ursache einer Darmschlingendistension zu erfassen oder zwischen aktiven-ödematösen und „ausgebrannten“ fibrös-hypertrophen Darmwandabschnitten zu unterscheiden.^{65, 64}

Vor diesem Hintergrund erscheinen konventionelle radiologische Verfahren als nicht optimal für die Diagnostik. Besonders die Strahlenexposition reduziert die Einsatzmöglichkeiten in der Krankheitsüberwachung, speziell bei jüngeren Patienten und Frauen im reproduktiven Alter.

Computertomographie

Mehrere Arbeitsgruppen versuchten die Computertomographie, ein für den Patienten wenig belastendes und damit gut toleriertes Untersuchungsverfahren, in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen einzusetzen.

Es ergeben sich hierbei jedoch untersuchungsbedingte Probleme. Die Schleimhaut entgeht einer direkten Darstellung und das Verfahren ist adynamisch. Ferner existiert eine Strahlenexposition, die für ein Abdomen-CT als effektive Dosis im Mittel 12,3 mSv⁴⁰ bzw. 7,58 mSv (bei einer Spannweite von 1,58 bis 22,6 mSv) nach einer anderen Quelle¹¹¹ beträgt. Einige Autoren geben sogar 30 mSv für eine CT-Abdomenuntersuchung an.⁴³ Somit eignet sich das CT nicht als primäres Diagnostikum, sondern in erster Linie zum Nachweis extraluminaler Raumforderungen (z. B. Abszesse)^{87, 40}. Problematisch bei der Abszeßdiagnostik ist jedoch die Erfahrung, daß der Musculus levator ani häufig nicht im CT dargestellt werden kann, obwohl er für die Differenzierung zwischen supra- und infralevatorischen Abszessen eine wichtige Orientierungsstruktur ist.⁴⁹

Magnetresonanztomographie

Vor dem Hintergrund der Schwierigkeiten, die sich in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei den oben genannten Verfahren ergeben, wurde versucht, die Magnetresonanztomographie als Diagnostikum für chronisch entzündliche Darmerkrankungen weiterzuentwickeln. A priori besitzt das MRT den Vorteil, den Patienten keiner Strahlenexposition auszusetzen.

Mehrere Studien beleuchteten dabei unterschiedliche Aspekte der diagnostischen Qualität.

Die Validierung der MRT-Diagnostik gegenüber pathologischen Referenzen gelang Paley et al. Sie berichten in einem Übersichtsaufsatz über eine Signalintensitätszunahme bei entzündeten Darmabschnitten in T₁- und T₂-Sequenzen. Die morphologische Darstellung der Darmwände im MRT ist der im CT ähnlich, allerdings ist die Kontrastauflösung im MRT größer.⁷⁸

Der Vergleich mit den bekannten Indizes breitete mehreren Autoren Probleme. Einige Autoren entwickelten dabei eigene Klassifikationen oder modifizierten die bekannten. Die Literaturangaben in dieser Fragestellung sind dabei nicht eindeutig.

Kettritz et al. untersuchten 14 Patienten mit bekannter Morbus-Crohn-Erkrankung im MRT mit T₁-Sequenzen und Gadolinium-Kontrastmittel-Applikation sowie unter Erhebung des Crohn disease activity index (CDAI) und des Oxford Index (OI) nach der International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Aus den MRT-Messungen wurde ein MRI-Produkt nach der von der Autorenmannschaft selbstentwickelten Formel
$$\text{MRI-Produkt} = \left(\frac{\text{prozentuale Darmwandsignalintensitätszunahme}_{\text{Dünndarm}} \cdot \text{Länge des befallenen Darmes}_{\text{Dünndarm}}}{\text{Dicke des befallenen Darmes}_{\text{Dünndarm}}} + \left(\frac{\text{prozentuale Darmwandsignalintensitätszunahme}_{\text{Dickdarm}} \cdot \text{Länge des befallenen Darmes}_{\text{Dickdarm}}}{\text{Dicke des befallenen Darmes}_{\text{Dickdarm}}} \right) \right)$$
 berechnet. Die prozentuale Darmwandsignalintensitätszunahme wurde anhand von prä- und post-Kontrastmittelapplikationssequenzen bestimmt. Sie fanden eine Korrelation zwischen dem MRI-Produkt und dem OI (r=0,795) sowie - noch präziser - zwischen dem MRI-Produkt und der prozentualen Darmwandsignalintensitätszunahme (r=0,86).⁴⁵

Auch F. Maccioni konnte in einer Untersuchung von 20 Patienten keine Korrelation zu den gebräuchlichsten Indizes CDAI, SI und OI finden.⁶¹ Er entwickelte jedoch einen eigenen, dicotomen Score (Aktivität vorhanden oder nicht vorhanden, die Aktivität wurde als vorhanden angesehen, wenn drei der vier Parameter Leucocyten, Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP und Orosomucoide positiv waren) zur Erfassung der biologischen Aktivität. Sie fanden in der Untersuchung von 20 unter pharmakologischer Therapie stehenden Patienten (19 in klinischer Remission, 1 mit aktueller Symptomezation (CDAI > 150); davon 11 mit obstruktivem/fibrosenotischen Verlauf, 6 mit inflammatorischem Verlauf, 3 mit darmperforierendem Verlauf, auch in Form von Fisteln und Abszessen) eine Korrelation der biologischen Aktivität (dicotomer Score) zum Darmwandkontrast-Enhancement (T₁) (r=0,9), zum Darmwandsignal (T₂) (r=0,927) und zur Proliferation des Fibrolipid-

Gewebes („fibrofatty proliferation“/„creeping fat“) auf T₂-Fettunterdrückungssequenzen ($r=0,961$).

D'Arienzo et al. hingegen, die 28 Patienten mit Colitis ulcerosa und 10 Kontrollen in jeweils zwei Gruppen von 14 Patienten und 5 Kontrollpatienten im MRT untersuchten, berichteten über einen Zusammenhang zwischen Kontrastenhancement und CAI bzw. endoskopischer Aktivität.¹⁹

Im Gegensatz dazu gelang der Arbeitsgruppe Schunk et al. eine Korrelation mit den gebräuchlichsten Indizes nicht. Sie untersuchten 63 Patienten mit einer Hydro-MRT (1000 ml Mannitol 2,5 %ig) und Gd-DTPA-Applikation i. v.. Es zeigte sich zwar ein signifikant höherer ($p<0,001$) relativer Signalanstieg der Darmwände bei Morbus Crohn-Patienten nach der Gd-DTPA-Kontrastmittel-Applikation im Vergleich zu der unveränderten Darmwand, als deren Ursache die Autoren eine erhöhte Mehrspeicherung durch Erhöhung der kapillären Permeabilität ansahen. Eine Korrelation zwischen den MRT-Befunden und dem CDAI- und CRP-Laborwert gelang jedoch nicht.⁹⁶ Auch in einer Vergleichsstudie der gleichen Arbeitsgruppe an 27, durch Hydro-MRT untersuchten Patienten mit coloskopisch-histologischer Referenz gelang keine Korrelation zwischen dem CDAI und der Endoskopie oder Histologie. Beim CAI war eine Korrelation mit der Endoskopie, nicht jedoch mit der Histologie möglich. Der histopathologische Index der Morbus Crohn-Patienten in dieser Studie korrelierte sowohl mit dem MRT-Kontrastmittelverhalten, als auch mit der maximalen, im MRT detektierten Darmwanddicke. Der Zusammenhang mit der Kontrastmittelanreicherung ist dabei enger als für die Darmwandverdickung. Für Colitis ulcerosa-Patienten fand sich ein Zusammenhang mit der Länge des befallenen Darmes.⁹⁷

Eine weitere Forderung an die Einsatzmöglichkeiten des MRT, nämlich in der Verlaufskontrolle bzw. der pharmakologischen Therapie, wurde von Madsen et al. überprüft. Sie untersuchten insgesamt 13 Patienten, davon acht Erkrankte vor und während der Gabe systemischer Steroide im MRT mit Gadolinium-i.v.-kontrastierten Sequenzen und Glucagon-Gabe. Die Bilder wurden geblendet ausgewertet. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Differenzierung zwischen befallenen und nicht befallenen Darmwandsegmenten (Einteilung in 5 Darmabschnitte) bzw. Kontrollgruppen in den T₂- (nach Abzug der Fettsignalintensität) und den T₁-Bildern (nach Abzug der Muskelsignalintensität) im Verhältnis vor und nach Gadolinium-Kontrastierung. Die Grenzkriterien wurden zuvor an 19 Patienten ohne Steroidtherapie sowie deren

positiver und negativer prädikativer Wert bestimmt. Bei 53 von 56 untersuchten Darmsegmenten (95 %) wurde eine Übereinstimmung mit Referenzmethoden (konventionelle Röntgentechniken (11), Endoskopie (9) und chirurgischen Untersuchungstechniken (1)) gefunden. Unter der Behandlung zeigte sich ein signifikanter Abfall der Signalintensitäten der T_2 - und der kontrastierten T_1 -Messung sowie der Darmwanddicke, so daß das MRT als gutes Diagnostikum zur Kontrolle des therapeutischen Effektes angesehen wurde. Problematisch ist der noch nicht ausreichend untersuchte Aspekt des Ödems der entzündeten Darmanteile bei der Kontrastmittelgabe bezüglich der Signalintensitätszunahme sowie die Darmwandverdickung in zuvor entzündlich befallenen, jetzt aber fibrosierten und nicht mehr aktiven Abschnitten.⁶⁵ Der gleiche Autor untersuchte in einer weiteren Studie nach nahezu gleichen MRT-Untersuchungsbedingungen - ohne Bezug zur pharmakologischen Therapie - 19 Morbus Crohn-, 8 Colitis ulcerosa-Patienten und 5 gesunde Kontrollen mit ähnlichen Ergebnissen. Hier wurde das MRT als geeignet erachtet, gesunde von erkrankten Darmabschnitten zu differenzieren. Außerdem detektierte es extraintestinale Abszesse in drei Fällen.⁶³ In beiden Studien wurde die Methode der Signalintensitätsgrenzwertbildung angewendet, die auch in ähnlicher Weise unter 3.4.3 zum Einsatz kommt.

Eine weitere Anforderung an die Diagnostik des MRTs ist die Erfassung möglichst vieler, extraintestinaler Befunde, bzw. Befunde, die den herkömmlichen diagnostischen Verfahren - auch der Endoskopie - entgehen. Schunk et al. konnten in der bereits oben erwähnten Studie auf die Bedeutung des MRTs zur Untersuchung des Jejunums und proximalen Ileums hinweisen.⁹⁶ Low, Francis et al. beschrieben das Problem der subtilen Schleimhaut- und Darmwandveränderungen bei Morbus Crohn. Problematisch ist die Tatsache, daß Veränderungen zuerst in der Submucosa erscheinen und damit der Endoskopie nicht zugänglich sind. Die Arbeitsgruppe untersuchte 26 Patienten mit Morbus Crohn im MRT und CT. Deren Untersuchungsergebnisse wurden mit endoskopischen, chirurgischen und radiologischen Referenzverfahren korreliert. Die untersuchenden Radiologen erreichten (geblendet) bei den MRT-Untersuchungen eine Sensitivität 0,85 (Untersucher 1) bzw. 0,80 (Untersucher 2) im Vergleich zu den Referenzverfahren. Dabei war das MRT sensitiver als die CT-Untersuchung (Sensitivität 0,6 und 0,65). Extraintestinale Komplikationen wurden von MRT und CT gleich gut erfaßt.⁵⁹

Weiterhin wurde versucht, ein Sequenzprotokoll zu erstellen, daß die Forderung nach einer geringeren Patientenbelastung erfüllt. Dies gelang der Arbeitsgruppe von Nozue et al., bei denen sechs Patienten mit klinisch, endoskopisch oder durch Bariumsulfatenteroklyse nachgewiesener Colitis-ulcerosa-Erkrankung im MRT untersucht wurden. Sie verwandten lediglich eine Gadodiamidkontrastmittel-i.v.-Applikation - aber ohne Vorbereitung des Magen-Darm-Traktes oder Gabe von antiperistaltischen Pharmaka (z. B. Butylscopolamin). Ein Befall des Darmes wurde anhand der MRT-Befunde angenommen, wenn auf den Aufnahmen Colitis-ulcerosa-Befunde wie Haustrenverlust, Darmwandverdickung und Kontrastmittelanreicherung auftraten und die Ortsausbreitung des Colitis-Befalls im Darm bestimmt. Die Befunde wurden anhand der Coloskopie oder der Enteroklyse validiert. In 5 von 6 Fällen gelang dabei dem MRT eine korrekte Beschreibung der Lokalisation und Ausbreitung der Entzündung. Bei einem Patienten mit einer milden Erkrankung, bei dem die Coloskopie den Befall des gesamten Colons angegeben hatte, wurde der Befall unterschätzt, da die MRT-Aufnahmen lediglich eine Entzündung des Proctosigmoides zeigten.⁷⁷

Die diagnostische Leistungsfähigkeit des MRT wurde mit den anderen Verfahren in mehreren Studien verglichen. Ein Verfahren wie das MRT wird sich nur etablieren können, wenn es im Vergleich zu den konventionellen mehr Befunde erfaßt oder eine höhere diagnostische Trennschärfe besitzt.

Beispielsweise Diagnostik im MRT gegenüber der Endoskopie: Shoenut et al. untersuchten 20 Patienten mit dem erstmalig aufgetretenen Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung endoskopisch (mit Referenz-Biopsie) und im MRT mittels T₁-Spinechosequenzen bezüglich ihrer Fähigkeit, in Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Fälle zu unterscheiden und den Erkrankungsschweregrad zu bestimmen. Durch die Referenz-Biopsie bzw. deren Histologie gelang es, in 18 der 20 Fälle eine Einordnung vorzunehmen (12 Morbus Crohn-, 6 Colitis ulcerosa-Patienten). Die MRT-Diagnostik bestimmte 17 Fälle korrekt im Vergleich zur alleine ausgewerteten Endoskopie mit 15 Fällen, ohne daß hier ein signifikanter Unterschied vorlag. Das MRT ordnete den Erkrankungsschweregrad durch einen Vergleich der Signalverstärkung vor und nach Kontrastmittelapplikation in 13, die alleinige Endoskopie in 11 Fällen korrekt ein. Zusätzlich stellte die Arbeitsgruppe fest, daß die Darmwanddicke besser als die Länge des krankhaft veränderten Darmabschnittes mit der

Kontrastmittelsignalverstärkung korrelierte. Insgesamt wurde von Shoenut die MRT-Diagnostik als ein der Endoskopie ebenbürtiges Verfahren angesehen mit dem Vorteil der transmuralen Bewertung.¹⁰⁰ Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte 28 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen mittels Fast Low Angle Shot (FLASH) mit Gadolinium-DTPA-Kontrastmittelgabe und Fett-unterdrückenden Spin-Echo-Sequenzen und validierten die MRT-Befunde durch Endoskopie oder operative Beschreibungen. Sie fanden eine gute Korrelation ($r=0,74$) zwischen den pathologisch-endoskopischen bzw. chirurgischen Befunden und der prozentualen Kontrastverstärkung zwischen den prä- und post-Kontrastmittel-Sequenzen. Die Patienten, die endoskopisch als schwer eingestuft wurden, hatten eine signifikant differierende prozentuale Kontrastverstärkung zwischen den prä- und post-Kontrastmittel-Sequenzen im Vergleich zu den mäßig ($p<0,005$) oder mild ($p<0,005$) eingestuften. Diese Studie war die erste Überprüfung der Einsatzmöglichkeiten der Magnetresonanztomographie bei entzündlichen Darmerkrankungen mit einem größeren Patientenkollektiv.¹⁰¹

Bezüglich der diagnostischen Spezifität und Sensitivität hat das MRT eine hohe Genauigkeit. In dem Übersichtsartikel von Rieber et al., die 200 Patienten mit Verdacht auf Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa durch Enteroklyse sowie MRT-Diagnostik untersuchten, besaß das MRT für Dünndarmveränderungen eine Sensitivität von 95,2 % im Gegensatz zu 85,4 % bei der Enteroklyse. Die Spezifität lag bei 92,6 % für das MRT und bei 76,9 % bei der Enteroklyse.^{86, 87} Holz knecht et al. verglichen das MRT mit der Enteroklyse als Referenzuntersuchung. Die Arbeitsgruppe fand in der MRT-Diagnostik 95,8 % (23 von 24) der betroffenen Dünndarmsegmente und 94,7 % (17 von 18) der Stenosen und 100 % der Fisteln.⁴⁰

Überlegen im Vergleich zum am häufigsten gebrauchten Verfahren zur Darstellung des Jejunums und des Ileums, der Enteroklyse nach Sellink bzw. Herlinger, zeigte sich das MRT bei segmentalem, kurzstreckigen Darmbefall, bei der Erhebung extraintestinaler Befunde und bei der differentialdiagnostischen Interpretation pathologischer Befunde.

Rieber et al. beschrieben beispielsweise bei 26 Patienten einen segmentalen, kurzstreckigen Befall, den das MRT korrekt darstellte, der der Enteroklyse jedoch in 19 der 26 Fälle entging.^{86, 87}

Besonders auffällig ist die Überlegenheit des MRTs bei der Erfassung extraintestinaler Befunde wie Fisteln und Abszesse. Bei Rieber et al. wurden in einer insgesamt 200 Patienten umfassenden Untersuchung bei 33 Patienten Fisteln und bei 12 Patienten

Abszesse detektiert, die in der Enteroklyse unentdeckt blieben.^{86, 87} In einer weiteren Studie der gleichen Autorin an 60 Patienten mit bekanntem Morbus Crohn wurden bei 45 extraintestinale Zusatzbefunde dargestellt, die die Enteroklyse nicht erfassen konnte, davon 12 Fisteln und 7 Stenosen.⁸⁷ Auch in den Arbeitsgruppen von Aschoff et al. (Bei 40 Patienten drei Fisteln und zwei Abszesse, die das MRT zusätzlich wiedergab)⁴ und Holzknecht et al. (In der 18 Patienten umfassenden Studie konnten bei 6 Patienten im MRT zusätzliche, relevante Pathologien, z. B. Adhäsionen, Abszesse und ein entzündlicher Pseudotumor erhoben werden.)⁴⁰ zeigen sich ähnliche Ergebnisse.

Ferner kann das MRT einige Pathologien direkt nachweisen, die die Enteroklyse nur indirekt zeigt. Rieber et al. berichten, daß das MRT Darmwandverdickungen, die aus einem aktiven Prozeß des Morbus Crohn resultierten und fibrosierten, nicht mehr aktiven („ausgebrannten“), nach ihrem Kontrastmittelverhalten unterscheiden kann. Die Enteroklyse vermag dies nicht.⁴

Zusammenfassend zeigt sich, daß die Enteroklyse mit Schwierigkeiten behaftet ist, transmurale oder extraintestinale Veränderungen zu detektieren. Auch der Einsatz von CT und Sonographie ist diesbezüglich nicht unproblematisch.³³

Auch eine Erweiterung der Anwendbarkeit einer Untersuchung auf bisher nur schwierig zu erfassenden Patientengruppen wie Kinder und Frauen im reproduktiven Alter wegen der Strahlenexposition, ist ein Vorteil des MRT. Durno et al. untersuchten 15 junge Patienten zwischen 7 und 17 Jahren. Diese wurden endoskopiert und der Befund nach Truelove klassifiziert (9 Patienten mit Morbus Crohn, 5 mit Colitis ulcerosa, 1 mit Colitis indeterminata). Es ergab sich ein unterschiedliches Bild für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: während die MRT-Befunde bei der Colitis ulcerosa zu 100 % mit der Endoskopie und dem Entzündungsschweregrad, der sich aus dem endoskopischen Befund ergab, korrelierten, ergab sich bezüglich Morbus Crohn nur eine Korrelation von 40 % hinsichtlich des Befundes und keine auf den Schweregrad bezogen.²³

Auch für die Akquisition der Ausgangsdaten für eine virtuelle Untersuchungstechnik ist das MRT geeignet:

Debatin et al. führten an 117 Patienten eine konventionelle Coloskopie und eine virtuelle MR-Colonographie auf der Basis einer multiplanaren Rekonstruktion (MPR) mit der konventionellen Coloskopie als Referenzuntersuchung durch, in der sich bei 58

Patienten insgesamt 189 Massenläsionen (z. B. Polypen) fanden. Die MR-Untersuchung detektierte die Läsionen mit einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 99 %. Dabei unterschied sich die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Einschätzung nach der Größe der Läsion ($p=0,85$ für > 5 mm, $p=0,91$ für > 7 mm und $p=0,95$ für > 10 mm).²¹ Besonders vorteilhaft ist die Gewinnung der 3D-Datensätze auf Basis der MRT-Sequenzen, da eine ebenfalls mögliche Gewinnung mittels CT mit einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung von 4,23 mGy (Frauen) bzw. 5,82 mGy (Männer) einhergeht. Außerdem erreichen die Rekonstruktionen auf CT-Datenbasis nicht die Qualität der Rekonstruktionen auf MRT-Basis.⁶⁰

Als Vorteile der MRT-Diagnostik werden die fehlende Strahlenexposition, die Möglichkeit der Entzündungsaktivitätsgradangabe, die freie Schichtorientierungsführung (im Gegensatz zum CT) und die Möglichkeit der Dünndarmuntersuchung aufgeführt. Auch als Einzelverfahren ist es mittels MRT möglich, nahezu den kompletten Fragenkatalog der Diagnostik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen abzudecken, z. B. Stenosen, Fisteln, Abszesse und die Verlaufkontrolle.³² Von Nachteil sind die längere Untersuchungszeit und die höheren Kosten.⁶¹ In einer nicht ganz aktuellen Arbeit werden die Kosten einer MRT-Untersuchung mit 1 057 \$ beziffert und liegen damit zwischen Coloskopie (1 200 \$) und CT (776 \$), aber wesentlich höher als bei einer fraktionierten Magen-Darm-Passage (238 \$).⁴⁵ Die Arbeitsgruppe Rösch et al. gab die Kosten für eine MRT-Untersuchung des Darmes mit rund 560 € (1096 DM) gegenüber 180 € (352 DM) für eine Enteroklyse an. In einer Szenario-Auswertung der Daten einer 84 Patienten umfassenden Studie zeigten sie zudem Fälle, in denen das MRT gegenüber der Enteroklyse nach Sellink bzw. Herlinger bei Zugrundelegung der besten diagnostischen Werte des MRTs für Sensitivität und Spezifität in der Literatur und der schlechtesten Werte in der Literatur für die Enteroklyse, eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Rate von ca. 381 €/Einheit (744,1 DM/E) gegenüber der Enteroklyse erreicht. Für die in der Studie der 84 Patienten aufgetretenen Werte bezüglich Sensitivität und Spezifität liegt die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Rate bei ca. 1600 €/Einheit (3119,33 DM/E). Das bedeutet, daß für einen Patienten, der durch die MRT-Untersuchung zusätzlich gegenüber der Enteroklyse im Hinblick auf den Nachweis von Morbus-Crohn-Veränderungen und Diagnose einer Fistel oder eines Abszesses richtig diagnostiziert wurde, zusätzlich ca. 1600 € aufgewendet werden müssen.⁸⁸

Außerdem können die MRT-Bilddaten als Ausgangsbasis zur Rekonstruktion einer virtuellen Endoskopie des Dick- und Dünndarmes genutzt werden.¹ Auch Schwangere mit einem Morbus Crohn-Befund können im MRT untersucht werden.⁶

Die Gesamtschau der Artikel verdeutlicht die Notwendigkeit einer Diagnostik mit erweiterten Möglichkeiten. Es fällt besonders die Unsicherheit auf, die Befunde im MRT adäquat mit den klinischen Indizes zu korrelieren. Auch ein intensiveres Literaturstudium konnte hier keine Klärung mit zumindest eindeutiger Tendenz darlegen.

In mehreren Studien (Paley et al.⁷⁸, Shoenut et al.¹⁰¹) wurden die MRT-Untersuchungen durch pathologisch-histologische Untersuchungen erfolgreich validiert. Das MRT stellt somit den pathologischen Darm korrekt dar. Auch in dieser Arbeit gelang die erfolgreiche Korrelation mit der Pathologie.

Vielversprechend sind die Ansätze, die dem Diagnostiker die Arbeit erleichtern. Im Artikel von Nozue et al., die unter völligem Verzicht auf eine Darmvorbereitung des Patienten noch sehr gute Ergebnisse erreichten, wird deutlich, daß auch Patienten, die z. B. wegen einer Krankheitskomplikation nicht endoskopiert werden könnten, trotzdem im MRT untersucht werden können.⁷⁷ Auch Untersuchungstechniken wie in der Arbeitsgruppe Madsen et al., die die transmurale Darmwanddickenvermessung nach festgelegten Kriterien, ähnlich wie in dieser Arbeit, bestimmten, verbessern die Einsatzmöglichkeiten des MRT bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.^{64, 65}

Die Datensätze des MRTs eignen sich zudem für die Akquisition von 3D-Daten. Damit ist auch eine virtuelle Endoskopie möglich, die auch dann intraluminal Eindrücke vermitteln kann, wenn der Darm, z. B. wegen einer Stenose, zum Teil unpassierbar ist.

Wie die Publikationen von Rieber et al.^{86, 87}, Aschoff et al.⁴ und Holzknecht et al.⁴⁰ verdeutlichen, kann das MRT auch Befunde darstellen, die der herkömmlichen Diagnostik entgehen oder nicht immer zu erfassen sind, z. B. Fisteln und Abszesse. Somit sind doppelte Untersuchungen nicht notwendig. Das MRT besitzt eine große Sensitivität oder Spezifität.^{4, 40, 86, 87}

Ferner ist durch das MRT eine Erweiterung auf zusätzliche Patientengruppen möglich. Junge Patienten und Frauen im reproduktiven Alter können ohne Einschränkungen im MRT untersucht werden, da sie damit keiner Strahlenexposition ausgesetzt werden. Auch zur Verlaufskontrolle ist das MRT nach den Arbeiten von Madsen geeignet.

5.9 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vielversprechende Resultate bezüglich des Einsatzes des MRTs bei der Diagnostik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erkennen. Die Darmwanddickenmessung durch konventionelle Methodik stellte sich als zuverlässig heraus, ebenso die nach Algorithmen automatisierte. Dies ist ein guter Ansatzpunkt für die Entwicklung ergonomischer und zeitsparender Auswertesoftware zur diagnostischen Betreuung der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Zumindest die Darmwanddickenmessungen der „prädominant chronischen“ Darmwände zeigten einen signifikanten Unterschied zu den beiden anderen Gruppen, so daß von einem unterschiedlichen Erscheinungsbild chronisch veränderter Darmwände bezüglich ihrer Dicke ausgegangen werden kann, auch wenn ein Rückschluß auf den Darmbefund allein durch die Darmwanddickenmessung nicht möglich war, da selbst in der Pathologie die Spannweite der Dickenmessung der „prädominant chronischen“ Befunde und der anderen Befunde überlappten (vgl. Kapitel 4.5.1) und die Klassifikation nicht nur die Präparatdicke, sondern auch die mikroskopisch-pathologische Beurteilung benötigte.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß in dem vorliegenden Experiment durch die Untersuchungstechnik eine artifiziell hergestellte, ideale Untersuchungstechnik bestand. Es lag ein durch die Sektion „peristaltikfreier“ Darmabschnitt vor. Außerdem erreichte die Bildauflösung im Vergleich zur der Untersuchung am Patienten nur schwer erreichbare Dimensionen.

Dennoch muß davon ausgegangen werden, daß sich in Zukunft die Einsatzmöglichkeit des MRTs erweitern und seine Akzeptanz erhöhen wird. Besonders schnelle Sequenzen und die verbesserte Sequenztechnik haben die Bildqualität deutlich erhöht und die Untersuchungszeit auf eine sehr gut durch den Patienten tolerierbare Dauer reduziert. Schunk et al. waren z. B. bereits in der Lage, die Untersuchungszeit auf 15 – 20 Minuten zu verkürzen.⁹⁵ Damit lag sie erheblich unter den Untersuchungszeiten, die von Thoeni et. al ermittelt wurden. Für eine Enteroklyse in der insgesamt 25 Patienten umfassenden Studie ergab sich pro Patient durchschnittlich eine Gesamtuntersuchungsdauer von ca. 31 min bei einer Nettodurchleuchtungszeit von ungefähr 18 min. Für eine fraktionierte Barium-Darm-Passage des Dünndarms (8

Patienten) wurde sogar eine Gesamtuntersuchungsdauer von ca. 57 min bei einer allerdings geringeren Nettodurchleuchtungszeit von 6 min angegeben.¹⁰⁹

6. Zusammenfassung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, die als Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata auftreten, sind häufige Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

Vor dem Hintergrund der relativ jungen Patienten und der sich daraus ergebenden Problematik der Strahlenexposition in der konventionellen radiologischen Diagnostik, hält in den letzten Jahren zunehmend die Magnetresonanztomographie Einzug in die bildgebenden Verfahren.

In diesem Zusammenhang sollte die Möglichkeiten eines Kaninchenmodells überprüft werden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen experimentell für die Diagnostik im Magnetresonanztomographen zu simulieren.

Es sollte getestet werden, welche Darmeigenschaften hinsichtlich Darmwanddicke und Signalintensität in den einzelnen Kategorien „Normalbefund“, „akuter Befund“ und „chronischer Befund“, die durch pathologische Begutachtung des Präparates festgelegt wurden, auftraten. Zum einen erfolgte die Auswertung der Darmwanddicke und der Signalintensitäten durch den MRT-internen Numaris[®]-Editor. Zum anderen sollte getestet werden, ob es möglich ist, in einem neu entwickelten Auswerteprotokoll die MRT-Bilder des Darmes nach festgelegten Algorithmen subjektiv unabhängig auszuwerten. Dies wäre eine Voraussetzung für den Einsatz zeitsparender EDV-Programme.

Weiterhin sollte überprüft werden, durch welche im MRT festgestellten Eigenschaften es möglich ist, die Darmwandschnitte den pathologischen Kategorien zuzuordnen.

Im Experiment wurde an 55 Kaninchen der Rasse „New Zealand White“ durch intraintestinale Applikation von Trinitrobenzensulfonsäure-Ethanol-Lösung eine chronische Entzündung im Kaninchendickdarm induziert. Im zeitlichen Intervall wurde der Dickdarm reseziert und an der Mesenterialwurzelseite aufgeschnitten.

Es erfolgte eine Vermessung des Darmes in einem 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographen (Magnetom SP 63 MHz der Firma Siemens) unter einer Mikropsule mit 2,5 cm Durchmesser bei 3, 7, 9 und 12 cm ab ano sowie an weiteren, makroskopisch auffälligen Darmabschnitten durch eine T1-Spin-Echo-Sequenz.

Anschließend wurde der Kaninchendarm in der Pathologie aufgearbeitet und an den im MRT vermessenen Lokalisationen von einem in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen erfahrenen Pathologen ausgewertet. Es erfolgte die Klassifikation der Schnitte gemäß dem histologisch überwiegend vorherrschenden Bild in die Kategorien „Normalbefund“, „akuter Befund“ und „chronischer Befund“.

Außerdem wurde im Präparat sowohl im MRT als auch in der Pathologie am Ort des Darmwanddickenmaximums die Darmwanddicke quantitativ bestimmt.

Am MRT erfolgte die Auswertung am im Gerät integrierten Numaris[®]-Editor, der eine Signalintensitätsmessung und Distanzmessung erlaubt, bei standardisierten Einstellungen für Fensterlage (2968 ± 5) und -weite (1107 ± 5).

Die gewonnen Bilddatensätze wurden im DICOM-Format, einem international standardisierten Format für radiologische Aufnahmen, auf einen PACS-Server, einem System zur Archivierung und Bearbeitung von Aufnahmen, aufgespielt und an dem zugehörigen Editor Osiris[®], der ähnliche Auswertewerkzeuge wie der Numaris[®]-Editor enthält, ausgewertet.

Hierzu wurde durch die Darmwand ein Signalintensitätsprofil gelegt. Die in diesem Profil auftretenden Signalintensitäten wurden zu einer im Hintergrundrauschen gemessenen Signalintensität in Beziehung gesetzt und durch einen bestimmten Grenzwert die Darmwanddicke bestimmt.

Ferner wurde jeweils überprüft, wo im Signalintensitätsprofil das Signalmaximum liegt.

Die in der Pathologie, am Numaris[®]-Editor und am Osiris[®]-Editor gewonnen Darmwanddickendaten wurden durch den Kolmogoroff-Smirnoff-Test auf Normalverteilung geprüft. Anschließend erfolgte eine Korrelationsanalyse im Fall einer Normalverteilung nach Pearson (Koeffizient r), bei fehlender Normalverteilung nach Spearman (Koeffizient ρ). Es wurde ein Vergleich der durch die Editoren gewonnen Daten mit der Pathologie durchgeführt.

Anschließend wurden die Darmwanddicken gemäß der Kategorisierung der Pathologie in die Gruppen „Normalbefund“, „akuter Befund“ und „chronischer Befund“ sortiert. Die drei Untergruppen wurden im Fall der Normalverteilung mittels Kruskal-Wallis-Test bzw. bei fehlender Normalverteilung durch den Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zeigten im Vergleich für alle in der Pathologie bzw. durch den Numaris[®]-Editor gemessenen Darmwanddicken ein Korrelationskoeffizient von ρ (rho) = 0,850, im Vergleich zwischen den durch Pathologie und den Osiris[®]-Editor erhobenen Daten lag der Koeffizient bei r = 0,843.

Die Auswertung nach einem festen Algorithmus als Basis für EDV-gestützte Auswertung ist somit möglich.

Im Vergleich der Untergruppen, den gemäß dem histologisch überwiegend vorherrschenden Bild die einzelnen Darmwanddicken zugeordnet wurden, zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Darmwandmaxima, die in der Pathologie vermessen wurden. Dies war der Fall zwischen den Gruppen „Normalbefund“ und „chronischer Befund“ (p = 0,001) sowie „akuter Befund“ und „chronischer Befund“ (p = 0,001). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen den Gruppen „Normalbefund“ und „akuter Befund“ (p = 0,652). Gleiche Ergebnisse mit signifikanten Unterschieden fanden sich analog bei den durch den Numaris[®]-Editor bzw. durch den Osiris[®]-Editor erhobenen Darmwanddicken. Bei allen drei Meßmethoden enthielt die Gruppe der „chronischen Befunde“ größere Darmwanddicken. Der Median der in der Pathologie vermessenen maximalen Darmquerschnitte (10 %/90 %-Quantile in Klammern) für die Gruppe der normalen Befunde lag bei 2,11 mm (1,08 mm/6,11 mm), für die akuten Befunde bei 1,92 mm (1,24 mm/5,75 mm) und für die chronischen Befunde bei 5,47 (1,67 mm/11,25 mm). Durchschnittlich waren die Darmwände der chronischen Befunde verdickt, es lag jedoch auch eine Intervallüberlappung aller drei Gruppen vor.

Durch die MRT-Messung war es möglich, die durch die Pathologie als „chronisch entzündet“ beurteilten Kaninchendärme über die Darmwanddicke zu detektieren. Auch die Dickenbestimmung mit Hilfe der elektronischen Auswertesoftware ist möglich und eröffnet Wege zur rationellen, zeitsparenden Befundbearbeitung.

Hinsichtlich der Ortslage des Signalintensitätsmaximums in Bezug zur Darmwand zeigte sich überwiegend eine Lokalisation in der dem Darmlumen zugewandten Seite des Darmwandquerschnittes.

Die Signalintensitätsprofile konnten insgesamt 10 verschiedenen Mustertypen zugeordnet werden. Die einzelnen Entzündungsbefundkategorien zeigten Präferenzen. Bei fehlender Signifikanz war es jedoch nicht möglich, allein von den im MRT gemessenen Profilen auf den Entzündungsbefund zurückzuschließen.

Das Kaninchenmodell zur Simulation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen durch Detergentien-Induktion eignet sich zum Einsatz im MRT, auch wenn klinische MRT-Systeme hinsichtlich ihrer Auflösungsmöglichkeit in Bezug auf die anatomischen Vorgaben des Kaninchendarmes an ihre Grenze stoßen.

Aus den experimentellen Untersuchungen ergeben sich vielversprechende Anhaltspunkte für den erweiterten Einsatz der MRT in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankung, besonders unter Nutzung von unterstützender Auswertungssoftware.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Adamek, H. E.; Breer, H.; Karschkes, T.; Albert, J.; Riemann, J. F.: Magnetic resonance imaging in gastroenterology: time to say good-bye to all that endoscopy?. *Endoscopy*. 2000, 32, S. 406 - 410, 0013-726X.
- 2 Ahmad, T.; Satsangi, J.; McGovern, D.; Bunce, M.; Jewell, D. P.: Review article: The genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Therapy*. 2001, 15, S. 731 - 748, 0269-2812.
- 3 Anthony, Daniel; Savage, Felicity; Sams, Virginia; Boulos, Paul: The characterization of a rabbit model of inflammatory bowel disease. *International Journal of Experimental Pathology*. 1995, 76, S. 215 - 224, 0959-9673.
- 4 Aschoff, Andrik J.; Zeitler, H.; Merkle, E. M.; Reinshagen, M.; Brambs, H.-J., Rieber, A.: MR-Enteroklyse zur kernspintomographischen Diagnostik entzündlicher Darmerkrankungen mit verbesserter Darmkontrastierung. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1997, 167 (4), S. 387 - 391, 0936-6652.
- 5 Axel, Leon: Surface coil magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1984, 8 (3), S. 381 - 384, 0363-8715.
- 6 Baierl, P.; Seiderer, M.; Heywang, S.; Rath, M.: Das Kontrastverhältnis als Maß für den Gewebekontrast in der Kernspintomographie. *Digitale Bild Diagnostik*. 1986, 6, S. 101 - 110, 0724-7591.
- 7 Becker, K.; Stallmach, A.; Zeitz, M.: Notwendige Diagnostik vor und sinnvolle Untersuchungen nach operativen Eingriffen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1998, 123 (4), S. 325 - 330, 0044-409X.
- 8 Best, William R.; Becketl, Jack M.; Singleton, John W.; Kern, Fred: Development of a Crohn's disease activity index - National cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology*. 1976, 70 (3), S. 439 - 444, 0016-5085.
- 9 Bortz, Jürgen; Lienert, Gustav A.: Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1998, 3-540-63738-9.
- 10 Bössiger, Peter: Kernspin-Tomographie für die medizinische Diagnostik. Stuttgart, B. G. Teubner, 1985, 3-519-03066-7.
- 11 Brateman, Libby: Chemical Shift Imaging: A Review. *American Journal of Radiology*. 1986, 146, S. 971 - 980, 0361-803X.
- 12 Bühling, Kai Joachim: Entzündung. Hrsg.: Kai Joachim Bühling, Julia Hepenies: Intensivkurs allgemein und spezielle Pathologie. München, Wien, Baltimore, Urban und Schwarzenberg, 1995, S. 60 - 62 und 257, 3-541-18101-X.
- 13 Cardoza, Jim D.; Herfkens, Robert J.: MRT Basiskurs. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 1999, 3-13-117411-0.
- 14 Carroll, K.: Imaging techniques. *Baillière's of Clinical Gastroenterology*. 1998, 12 (1), S. 61 - 62, 0950-3528.
- 15 Cellier, C.; Sahmoud, T.; Froguel, E.; Adenis, A.; Belaiche, J.; Bretagne, J.-F.; Florent, C.; Bouvry, M.; Mary, J.-Y.; Modigliani, R.: Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentric study of 121 cases. *Gut*. 1994, 35, S. 231 - 235, 0017-5749.
- 16 Chou, C.-K.; Chen, L.-T.; Sheu, R.-S.; Wang, M.-L.; Jaw, T.-S.; Liu, G.-C.: MRI manifestations of gastrointestinal wall thickening. *Abdominal Imaging*. 1994, 19 (5), S. 389 - 394, 0942-8925.
- 17 Chou, C.-K.; Chen, L.-T.; Sheu, R.-S.; Yang, C. W.; Wang, M.-L.; Jaw, T.-S.; Liu, G.-C.: MRI Manifestations of Gastrointestinal Lymphoma. *Abdominal Imaging*. 1994, 19, S. 495 - 500, 0942-8925.
- 18 Clamp, Susan E.; Myren, Johannes; Bouchier, Ian A. D.; Watkinson, Geoffrey; de Dombal, Francis T.: Diagnosis of inflammatory bowel disease: an international multicentre scoring system. *British Medical Journal*. 1982, 284, S. 91 - 95, 0267-0623.
- 19 D'Arienzo, A.; Scaglione, G.; Vicinanza, G.; Manguso, F.; Bennato, R.; Belfiore, G.; Imbriaco, M.;

- Mazzacca, G.: Magnetic resonance imaging with ferumoxil, a negative superparamagnetic oral contrast agent, in the evaluation of ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2000, 95 (3), S. 720 - 724, 0002-9270.
- 20 Damadian, Raymond: Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance. *Science*. 1971, 171, S. 1151 - 1153, 0036-8075.
- 21 Debatin, J. F.; Patak, M. A.: MRI of the small and large bowel. *European Radiology*. 1999, 9 (8), S. 1523-1534, 0938-7994.
- 22 Dietrich, Thore: Experimentelle Optimierung der magnetresonanztomographischen Diagnostik entzündlicher Darmerkrankungen durch Kontrastmittel. 2002, Berlin, 2001.
- 23 Durno, C. A.; Sherman, P.; Williams, R.; Shuckett, B.; Dupuis, A.; Griffiths, A. M.: Magnetic resonance imaging to distinguish the type and severity of pediatric inflammatory bowel diseases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000, 30 (2), S. 170 - 174, 0277-2116.
- 24 Elson, Charles O.; Sartor, R. Balfour; Tennyson, Gary S.; Riddell, Robert H.: Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995, 109, S. 1344 - 1367, 0016-5085.
- 25 Faber, Sonja C.; Stehling, Michael K.; Holzknecht, Nicolaus; Gauger, Jörg; Helmberger, Thomas; Reiser, Maximilian: Pathologic Conditions in the Small Bowel: Findings at Fat-suppressed Gadolinium-enhanced MR Imaging with an Optimized Suspension of Oral Magnetic Particles. *Radiology*. 1997, 205, S. 278 - 282, 0033-8419.
- 26 Feller, A. C.; Lohler, J.; Reimann, J.; Merz, H.: Pathogenetische Modelle der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn. *Verh. Deutschen Gesellschaft für Pathologie*. 1996, 80, S. 104 - 108, 0070-4113.
- 27 Fisher, Madeleine R.; Barker, Bruce; Amparo, Eugenio G.; Barndt, Gordon; Brant-Zawadzki, Michael; Hricak, Hedvig; Higgins, Charles B.: MR Imaging Using Specialized Coils. *Radiology*. 1985, 157 (2), S. 443 - 447, 0033-8419.
- 28 Flueckiger, F.; Kullnig, P.; Melzer, G.; Posch, E.: Colobronchial and gastrocolic fistulas: rare complication of Crohn's disease. *Gastrointestinal Radiology*. 1990, 15, S. 288 - 290, 0364-2356.
- 29 Giovagnoni, Andrea; Misericordia, Marco; Terilli, Filippo; Brunelli, Eugenio; Contucci, Susanna; Bearzi, Italo: MR imaging of ulcerative colitis. *Abdominal Imaging*. 1993, 18, S. 371 - 375, 0942-8925.
- 30 Gong, F.; Swain, P.; Mills, T.: Wireless endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000, 51 (6), S. 725 - 729, 0016-5107.
- 31 Hammer, B.: Was gibt es Neues in der Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa? *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1994, 124 (11), S. 452 - 460, 0036-7672.
- 32 Hansmann, H. J.; Hess, T.; Hahmann, M.; Erb, G.; Elsing, C.; Richter, G. M.; Dux, M.: MRT chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2001, 173 (1), S. 4-11, 1438-9029.
- 33 Hansmann, H. J.; Kosa, R.; Dux, M.; Brado, M.; Goeser, T.; Roen, Th.; Stremmel, W.; Kauffmann, G. W.: Hydro-MRT chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1997, 167 (2), S. 132 - 138, 0936-6652.
- 34 Hart junior, Howard R.; Bottomley, Paul A.; Edelstein, William A.; Karr, Steven G.; Leue, William M.; Mueller, Otward; Redington, Rowland W.; Schenck, John F.; Smith, L. Scott; Vatis, Dimitrios: Nuclear Magnetic Resonance Imaging: Contrast-to-Noise Ratio as a Function of Strength of Magnetic Field. *American Journal of Radiology*. 1983, 141, S. 1195 - 1201, 0361-803X.
- 35 Hart, D.; Haggett, P. J.; Boardman, P.; Nolan, D. J.; Wall, B. F.: Patient radiation doses from enteroclysis examinations. *British Journal of Radiology*. 1994, 67, S. 997 - 1000, 0007-1285.
- 36 Heindel, Walter; Goßmann, A.; Ernst, St.; Schäfer, H.; Kugel, H.; Krug, B.; Selzner, M.; Krahe, Th.; Lackner, K.: Endorektale MRT und Sonographie bei Rektumtumoren: Korrelation mit dem histologischen Staging. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1998, 168 (6), S. 573 - 579, 0936-6652.
- 37 Herbay, A. von; Otto, H. F.: Differentialdiagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Möglichkeiten und Grenzen der Morphologie. *Der Chirurg*. 1992, 63, S. 1 - 7, 0009-4722.
- 38 Herold, Gerd et al.: Innere Medizin. Köln, Verlag Gerd Herold.
- 39 Hertling, Tina: Auge und Orbita: klinische und magnetresonanztomographische Befunde. Berlin, 1996.

- 40 Holzknecht, N.; Helmberger, T.; von Ritter, C.; Gauger, J.; Faber, S.; Reiser, M.: Dünndarm-MRT mit schnellen MR-Sequenzen bei Morbus Crohn nach Enteroklysmen mit oralen Eisenpartikeln. *Der Radiologe*. 1998, 38 (1), S. 29 - 36, 0033-832X.
- 41 Imai, Yutaka; Kressel, Herbert Y.; Saul, Scott H.; Chao, Philip W.; Schnall, Mitchell D.; Lenkinski, Robert E.; Listerud, John M.; Daly, John M.: Colorectal tumors: an in vitro study of high-resolution MR imaging. *Radiology*. 1990, 177 (3), S. 695 - 701, 0033-8419.
- 42 Kaufmann, Frank: Optimierung der pulmonalen Magnetresonanzangiographie durch ein makromolekulares paramagnetisches Kontrastmittel. Berlin, 1997.
- 43 Kaul, A.; Bauer, B.; Bernhardt, J.; Nosske, D.; Veit, R.: Effective doses of members of the public from the diagnostic application of ionizing radiation in Germany. *European Radiology*. 1997, 7 (7), S. 1127 - 1132, 0938-7994.
- 44 Kersjes, W.; Harder, T.; Gugler, R.; Klauck, W.: Wertigkeit der Röntgenzeichen bei der Verlaufskontrolle des Morbus Crohn. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1989, 150 (5), S. 543 - 550, 0936-6652.
- 45 Kettritz, Ute; Isaacs, Kim; Warshauer, David M.: Crohn's disease. Pilot study comparing MRI of the abdomen with clinical evaluation. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1995, 21 (3), S. 249 - 253, 0192-0790.
- 46 Klein, H. M.; Wein, B.; Adam, G.; Ruppert, D.; Gunther, R. W.: Computertomographische Morphologie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1995, 163, S. 9 - 15, 0936-6652.
- 47 Kneeland, J. Bruce; Hyde, James S.: High-resolution MR Imaging with Local Coils. *Radiology*. 1989, 171 (1), S. 1 - 7, 0033-8419.
- 48 Köchli, Victor D.; Marincek, Borut: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 3-540-57743-2.
- 49 Koelbel, Gerhard; Schmiedl, Udo; Majer, Martin C.; Weber, Paul; Jenss, Harro; Kueper, Klaus; Hess, Clemens H.: Diagnosis of fistulae and sinus tracts in patients with Crohn disease: value of MR imaging. *American Journal of Roentgenology*. 1989, 152, S. 999 - 1003, 0361-803X.
- 50 Kolokythas, O; Ermis, C.; Deli, M.; Schütz, A; Rilinger, N.; Brambs, H.-J.: Comparison of radiation exposure in enteroclysis using pulsed and continuous fluoroscopy. *American Journal of Roentgenology*. 1998, *Supl 100*, S. 100, 0361-803X.
- 51 Kulkarni, Madan V.; Patton, James A.; Price, Roland R.: Technical Considerations for the Use of Surface Coils in MRI. *American Journal of Radiology*. 1986, 147, S. 373 - 378, 0361-803X.
- 52 Langholz, Ebbe; Munkholm, Pia; Davidsen, Michael; Binder, Vibeke: Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994, 107 (1), S. 3 - 11, 0016-5085.
- 53 Langholz, Ebbe; Munkholm, Pia; Nielsen, O. Haagen; Kreiner, S.; Binder, Vibeke: Incidence and prevalence of Crohn's disease in the country of Copenhagen from 1962 to 1987. A sixfold increase in incidence. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991, 26, S. 1247 - 1256, 0036-5521.
- 54 Leibovic, Stephen J.; Caldicott, M. S.; Caldicott, William J. H.: Gastrointestinal fluoroscopy: patient dose and methods for its reduction. *The British Journal of Radiology*. 1983, 56, S. 715 - 719, 0007-1285.
- 55 Levine, Jimmy: Where was Crohn's colitis in 1932? *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1989, 11 (2), S. 187 - 192, 0192-0790.
- 56 Limberg, Bernd: Diagnostik von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch Sonographie. *Z Gastroenterologie*. 1999, 37 (6), S. 495 - 508, 0044-2771.
- 57 Link, Thomas M.; Heppe, Annelie: Physikalische und technische Grundlagen der Radiologie - Fragen und Antworten. 2., Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1998, 3-540-63979-9.
- 58 Lomas, D. J.; Graves, M. J.: Small bowel MRI using water as a contrast medium. *The British Journal of Radiology*. 1999, 72 (862), S. 994 - 997, 0007-1285.
- 59 Low, Russel N.; Francis, Isaac R.; Politoske; Douglas; Bennett, Michael: Crohn's disease evaluation:

- comparison of contrast-enhanced MR imaging and single-phase helical CT scanning. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2000, 11, S. 127 - 135, 1053-1807.
- 60 Luboldt, W.; Bauerfeind, P.; Pelkonen, P.; Steiner, P.; Krestin, G. P.; Debatin, J. F.: 3D-MRT des Kolons: Methodik und erste Ergebnisse. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1997, 167 (3), S. 252 - 256, 0936-6652.
- 61 Maccioni, F.; Viscido, A.; Broglia, L.; Marrollo, M.; Masciangelo, R.; Caprilli, R.; Rossi, P.: Evaluation of Crohn disease activity with magnetic resonance imaging. *Abdominal Imaging*. 2000, 25, S. 219 - 228, 0942-8925.
- 62 Maconi, Giovanni; Bollani, Simona; Porro, Gabriele Bianchi: Ultrasonographic Detection of Intestinal Complications in Crohn's Disease. *Digestive Disease and Science*. 1996, 41 (8), S. 1643 - 1648, 0163-2116.
- 63 Madsen, S. M.; Thomsen, H. S.; Munkholm, P.; Dorph, S.; Schlichting, P.: Active Crohn's disease and ulcerative colitis evaluated by low-field magnetic resonance imaging. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1998, 33 (1), S. 1193 - 1200, 0036-5521.
- 64 Madsen, S. M.; Thomsen, H. S.; Munkholm, P.; Schlichting, P.; Davidsen, B.: Magnetic resonance imaging of Crohn disease: early recognition of treatment response and relapse. *Abdominal Imaging*. 1997, 22, S. 164 - 166, 0942-8925.
- 65 Madsen, S. M.; Thomsen, H. S.; Schlichting, P.; Dorph, S.; Munkholm, P.: Evaluation of treatment response in active Crohn's disease by low-field magnetic resonance imaging. *Abdominal Imaging*. 1999, 24 (3), S. 232 - 239, 0942-8925.
- 66 Marcos, Hani B.; Semelka, Richard C.: Evaluation of Crohn's disease using half-fourier RARE and gadolinium enhanced SGE sequences: initial results. *Magnetic Resonance Imaging*. 2000, 18, S. 263 - 268, 0730-725X.
- 67 Marcos, Hani B.; Semelka, Richard C.; Noone, Tara C.; Woosley, John T.; Lee, Joseph K. T.: MRI of normal and abnormal duodenum using Half-Fourier Single-Shot RARE and gadolinium-enhanced spoiled gradient echo sequences. *Magnetic Resonance Imaging*. 1999, 17 (6), S. 869 - 880, 0730-725X.
- 68 Mary, Jean-Yves; Modigliani, Robert: Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Gut*. 1989, 30, S. 983 - 989, 0017-5749.
- 69 Maurer, H.-J.; Zieler, E.; Birken, H.; Buchmann, F.; van der Eijk, B.; Goos, F.; Gudden, F.; Heinzerling, J.; Lange, D.; Wachsmann, F.; Oeser, H.: Physik der bildgebenden Verfahren in der Medizin. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1984, 3-540-13474-3.
- 70 Mäurer, J.; Requardt, H.; Herrling, Th.; Knollmann, F. D.; Schedel, H.; Vogl, Th. J.; Felix, R.: Theoretische Grundlagen und technische Realisation der hochauflösenden Kernspintomographie (KST) am Beispiel eines dedizierten Spulensystems. *Bildgebung*. 1996, 63, S. 40 - 46, 1012-5655.
- 71 Mäurer, Jürgen; Requardt, H.; Müller, F.; Steinkamp, H. J.; Hosten, N.; Langer, R.; Felix, R.: Indikationen zur Applikation einer Hochauflösungsspule in der MR-Tomographie. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1994, 160, S. 353 - 360, 0936-6652.
- 72 Mäurer, Jürgen; Requardt, Herman; Sander, Bernhard; Knollmann, Friedrich D.; Lemke, Arne-Jörn; Vogl, Thomas J.; Felix, Roland: Applications of specialized coils for high resolution MRI on a whole body scanner. *MAGMA*. 1996, 4, S. 27 - 33, 0968-5243.
- 73 Meron, G. D.: The development of the swallowable video capsule (M2A). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000, 52 (6), S. 817 - 819, 0016-5107.
- 74 Modigliani, Robert; Mary, Jean-Yves; Simon, Jean-Francois; Cortot, Antoine; Soule, Jean-Claude; Gendre, Jean-Pierre; Rene, Emmanuel: Clinical, biological and Endoscopic Picture of Attacks of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1990, 98 (4), S. 811 - 818, 0016-5085.
- 75 Munkholm, Pia; Langholz, Ebbe; Davidsen, Michael; Binder, Vibeke: Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1995, 30, S. 699 - 706, 0036-5521.
- 76 Munkholm, Pia; Langholz, Ebbe; Nielsen, O. Haagen; Kreiner, S.; Binder, Vibeke: Incidence and

- prevalence of Crohn's disease in the country of Copenhagen from 1962 to 1987. A sixfold increase in incidence. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1992, 27, S. 609 - 614, 0036-5521.
- 77 Nozue, Tomio; Kobayashi, Akio; Takagi, Yasuo; Okabe, Hitoshi; Hasegawa, Makoto: Assessment of disease activity and extent by magnetic resonance imaging in ulcerative colitis. *Pediatrics International*. 2000, 42 (3), S. 285-288, 1328-8067.
- 78 Paley, M. R.; Ros, P. R.: MRI of the gastrointestinal tract. *European Radiology*. 1997, 7 (9), S. 1387-1397, 0938-7994.
- 79 Petritsch, W.; Feichtenschlager, T.; Gasche, C.; Hinterleitner, T.; Judmaier, G.; Knoflach, P.; Moser, G.; Offner, F.; Peer, G.; Simbrunner, I.: Diagnostik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen-Bericht der Österreichischen Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Acta Medica Austriaca*. 1998, 25 (2), S. 37 - 43, 0303-8173.
- 80 Petzhold, Jens: Die Diagnostik des Mammakarzinoms unter Verwendung des Kontrastmittels Gadolinium DTPA (Magnevist®) im Vergleich mit dem in der GII-Phase der klinischen Erprobung befindlichen Kontrastmittel Gadobutrol in der Magnetresonanztomographie. Berlin, 1997.
- 81 Pradel, J. A.; Daivd, X. R.; Taourel, P.; Djafari, M.; Veyrac, M.; Briel, J.-M.: Sonographic assessment of the normal and abnormal bowel wall in nondiverticular ileitis and colitis. *Abdominal Imaging*. 1997, 22, S. 167 - 172, 0942-8925.
- 82 Pschyrembel: Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch. 257., Berlin, New York, Walter de Gruyter & Co, 1994, 3-11-012692-3.
- 83 Rahmany, Afskin: Die kontrastmittelunterstützte Untersuchung der Mamma in der Magnet-Resonanztomographie (MRT): ein Vergleich Hochfeld-MRT (1,5 Tesla) versus Niederfeld-MRT (0,2 Tesla) mit verschiedenen Schichtdicken und Kontrastmittelboli. Berlin, 1997.
- 84 Reimann, J.; Rudolphi, A.; Claesson, M. H.: Novel experimental approaches in the study of the immunopathology in inflammatory bowel disease. *Journal of Molecular Medicine*. 1995, 73, S. 133 - 140, 0940-2716.
- 85 Reiser, M.; Semmler, W.: Magnetresonanztomographie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1984, 3-540-51004-4.
- 86 Rieber, A.; Wruk, D.; Potthast, S.; Nüssle, K.; Reinshagen, M.; Adler, G.; Brambs, H.-J.: Diagnostic imaging in Crohn's disease: comparison of magnetic resonance imaging and conventional imaging methods. *International Journal of Colorectal Disease*. 2000, 15 (3), S. 176-181, 0179-1958.
- 87 Rieber, Andrea; Wruk, Daniela; Nüssle, Karin; Potthast, Silke; Reinshagen, Max; Brambs, Hans-Jürgen: Moderne Bildgebung bei Morbus Crohn: Stellenwert der MRT im Vergleich zu den konventionellen Verfahren. *Röntgenpraxis*. 2000, 52, S. 378 - 383, 0035-7820.
- 88 Rösch, M.; Rieber, A.; Leidl, R.: Radiologische Diagnostik von Fisteln und Abszessen bei Morbus Crohn: Kosten-Effektivitäts-Analyse zweier bildgebender Verfahren. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2001, 173 (8), S. 739 - 748, 1438-9029.
- 89 Sachs, Lothar: Angewandte Statistik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1997, 3-540-60494-4.
- 90 Satsangi, Jack: Genetics of inflammatory bowel disease: from bench to bedside?. *Acta Odontol Scand*. 2001, 59, S. 187-192, 0001-6357.
- 91 Satsangi, Jack; Parkes, Miles; Jewell, Derek P.; Bell, John I.: Genetics of inflammatory bowel disease. *Clinical Science*. 1998, 94, S. 473-478, 0143-5221.
- 92 Sanders, D. Scott A.: The differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Baillière's of Clinical Gastroenterology*. 1998, 12 (1), S. 19 - 33, 0950-3528.
- 93 Schnall, Mitchell D.; Furth, Emma E.; Rosato, Ernest F.; Kressel, Herbert Y.: Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 1994, 190 (3), S. 709 - 714, 0033-8419.
- 94 Schober, E.; Turetschek, K.; Mostbeck, G.: Die radiologische Abklärung des Morbus Crohn. *Der Radiologe*. 1998, 38, S. 15 - 22, 0033-832X.

- 95 Schunk, K.; Kern, A.; Heußel, C. P.; Kalden, P.; Orth, Th.; Wanitschke, R.; Thelen, M.: Hydro-MRT mit schnellen Sequenzen bei Morbus Crohn: Vergleich mit der fraktionierten Magen-Darm-Passage. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 1999, *170* (4), S. 338 - 346, 0939-6652.
- 96 Schunk, Klaus; Kern, A.; Heußel, C. P.; Kalden, P.; Mayer, I.; Orth, Th.; Wanitschke, R.: Beurteilung der entzündlichen Aktivität des M. Crohn mit der Hydro-MRT. *RöFo – Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2000, *172*, S. 153-160, 0936-6652.
- 97 Schunk, K.; Reiter, S.; Kern, A.; Orth, Th.; Wanitschke, R.: Hydro-MRT bei entzündlichen Darmerkrankungen - Eine koloskopisch-histologische Vergleichsstudie. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2001, *173* (8), S. 731 - 738, 1438-9029.
- 98 Seldenrijk, C. A.; Morson, B. C.; Meuwissen, S. G. M.; Schipper, N. W.; Lindeman, J.; Meijer, C. J. L. M.: Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*. 1991, *32* (12), S. 1514 - 1520, 0017-5749.
- 99 Shivananda, S.; Hordijk, M. L.; Ten-Kate, F. J. W.; Probert, C. S. J.; Mayberry, J. F.: Differential diagnosis of inflammatory bowel disease. A comparison of various diagnostic classifications. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991, *26* (2), S. 167 - 173, 0036-5521.
- 100 Shoenut, J. Patrick; Semelka, Richard C.; Magro, Cynthia M.; Silverman, Richard; Yaffe, Clifford S.; Micflikier, Allan B.: Comparison of magnetic resonance imaging and endoscopy in distinguishing the type and severity of inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1994, *19* (1), S. 31 - 35, 0192-0790.
- 101 Shoenut, J. Patrick; Semelka, Richard C.; Silverman, Richard; Yaffe, Clifford S.; Micflikier, Allan B.: Magnetic resonance imaging in inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1993, *17* (1), S. 73 - 78, 0192-0790.
- 102 Snipes, Robert L.: Anatomy of Rabbit Cecum. *Anatomy and Embryology*. 1978, *155* (1), S. 57 - 80, 0340-2061.
- 103 Stein, Irene: Darstellung der Fingergelenke in der MRT mittels eines speziellen Spulensystems: technisch-physikalische Grundlagen, Fingeranatomie und Beispiele klinischer Anwendung bei Fingertraumata und rheumatoider Arthritis. Berlin, 1997.
- 104 Stock, Wolfgang; Mäurer, Jürgen; Felix, Roland: Zur Kenntnis der normalen Schnittbildanatomie der Haut in der hochauflösenden Magnetresonanztomographie. *Der Hautarzt*. 1997, *48* (1), S. 26 - 30, 0017-8470.
- 105 Strasser, A. Bernhard: Magnetresonanztomographische Volumetrie der Hippocampi im Rahmen des präoperativen Monitoring bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. Berlin, 1997.
- 106 Tanaka, M.; Riddel, R. H.: The Pathological Diagnosis and Differential Diagnosis of Crohn's Disease. *Hepatogastroenterology*. 1990, *37*, S. 18 - 31, 0172-6390.
- 107 Tanaka, M.; Riddell, R. H.; Saito, H.; Soma, Y.; Hidaka, H.; Kudo, H.: Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1999, *34* (1), S. 55 - 67, 0036-5521.
- 108 Tanaka, Masanori; Saito, H.; Fukuda, S.; Sasaki, Y.; Munakata, A.; Kudo, H.: Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2000, *35* (3), S. 281 - 286, 0036-5521.
- 109 Thoeni, Ruedi F.; Gould, Robert G.: Enteroclysis and Small Bowel Series: Comparison of Radiation Dose and Examination Time. *Radiology*. 1991, *178* (3), S. 659 - 662, 0033-8419.
- 110 Triebel, B.; Turetschek, K.; Mostbeck, G.; Schneider, B.; Stain, C.; Pötzi, R.; Gangl, A.; Vogelsang, H.: Frequent disagreement of ileoscopy and enteroclysis in patient with Crohn's disease. *Endoscopy*. 1998, *30*, S. 339 - 344, 0013-726X.
- 111 Trott, K. R.: Radiation Risks from Imaging of Intestinal and Abdominal Inflammation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1994, *29 Supplement*, S. 43 - 47, 0036-5521.
- 112 Truelove, S. C.; Richards, W. C. D.: Biopsy Studies in ulcerative Colitis. *British Medical Journal*. 1956, *June 9*, S. 1315 - 1318, 0959-8138.

- 113 Waye, J. D.: Small-intestinal Endoscopy. *Endoscopy*. 2001, 33 (1), S. 24-30, 0013-726X.
- 114 Wehrli, Felix W.; MacFall, James R.; Shutts, Deborah; Breger, Robert; Herfkens, Robert J.: Mechanisms of Contrast in NMR Imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1984, 8 (3), S. 369 - 380, 0363-8715.
- 115 Wills, John S.; Lobis, Ira F.; Denstman, Frederick J.: Crohn's disease: state of the art. *Radiology*. 1997, 202 (3), S. 597 - 610, 0033-8419.
- 116 Wittekind, Christian: Entzündungen des Kolorektums - Die Rolle der Pathologie in der präoperativen und postoperativen Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1998, 123 *Suppl*, S. 29-32, 0044-409X.
- 117 Yao, Tsuneyoshi; Matsui, Toshiyuki; Hiwatashi, Nobuo: Crohn's Disease in Japan - Diagnostic Criteria and Epidemiology. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2000, 43, *Nr. 10 Suppl*, S. 85 - 93, 0012-3700.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, die vorliegende Arbeit selbständig durchgeführt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben. Jene Stellen, die ich anderen Arbeiten oder Untersuchungen dem Wortlaut oder Sinn entsprechend entnommen habe, sind durch Quellenangaben gekennzeichnet.

Tim Bleckmann

Berlin, 21. August 2002

Weich ist stärker als hart,
Wasser stärker als Fels,
Liebe stärker als Gewalt.

Hermann Hesse